

**DIAGNOSTISCHE RELEVANZ VON HISTOLOGISCHEN BEFUNDEN BEI
ANCA ASSOZIIERTEN VASKULITIDEN**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Julia Kronfeldner

geboren am 15.09.1991 in Landshut

Gutachter

- 1. PD Dr. Thomas Neumann, Kantonspital St.Gallen**
- 2. Prof. Dr. Dr. Claus Kroegel, Universitätsklinikum Jena**
- 3. Prof. Dr. Bernhard Hellmich, Medius Klinik Kirchheim**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.02.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	4
2	Zusammenfassung.....	5
3	Einleitung	7
3.1	Definition der ANCA-assoziierten Vaskulitiden	7
3.2	Pathophysiologie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden.....	7
3.3	Pathohistologie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden	10
3.4	Problematik	14
4	Ziele der Arbeit.....	15
5	Methodik	16
5.1	Patienten	16
5.2	Einschlusskriterien.....	17
5.2.1	Gesamte Kohorte	17
5.2.2	Ausschlusskriterien	17
5.2.3	Einschlusskriterien für die verschiedenen Analysegruppen	17
5.3	Darstellung der verwendeten Diagnosemethoden.....	20
5.3.1	ACR-Kriterien von 1990	20
5.3.2	Vorläufige DCVAS-Kriterien von 2017	21
5.3.3	European Medicines Agency (EMA)-Algorithmus	22
5.4	Beurteilung der Krankheitsausprägung und -Aktivität, Therapie.....	25
5.5	Einteilung der Biopsiebefunde	26
5.6	Statistische Methoden	29
6	Ergebnisse	31
	Charakteristika der untersuchten Kohorte	31
6.1	Deskriptive Analyse histologischer Befunde.....	33
6.1.1	Überblick über die erhobenen Biopsiebefunde	33
6.1.2	Darstellung der extrarenalen Biopsiebefunde	33
6.1.2.1	Charakteristika der Biopsien.....	33
6.1.2.2	Charakteristika der Biopsien pro Patient	36
6.1.2.3	Charakteristika der Biopsien pro Organ.....	37
6.1.2.4	Charakteristika der Patienten pro biopsiertem Organsystem	38
6.1.2.5	Typische histologische Merkmale.....	39
6.1.2.6	Klassifikation der Biopsien nach Maguchi	42
6.1.3	Darstellung der renalen Biopsiebefunde	48

6.2	Explorative Analyse histologischer Befunde	50
6.2.1	Explorative Analyse extrarenaler Befunde	50
6.2.1.1	Extrarenale Befunde bei Granulomatose mit Polyangiitis	50
6.2.1.2	Extrarenale Befunde bei Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis	52
6.2.1.3	ANCA-Status und histologische Vaskulitis	54
6.2.1.4	Unterschiede in den untersuchten Organsystemen.....	55
6.2.1.5	Zusammenhänge klinischer Parameter mit spezifischen histologischen Befunden.....	58
6.2.2	Explorative Analyse renaler Befunde	59
6.2.2.1	Renale Befunde bei Granulomatose mit Polyangiitis.....	59
6.2.2.2	Renale Befunde bei Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis .	61
6.2.2.3	Renale Befunde bei Mikroskopischer Polyangiitis	63
6.3	Untersuchung der diagnostischen Relevanz von Biopsiebefunden	66
6.3.1	Klassifikation nach ACR-Kriterien	66
6.3.1.1	Einschlusskriterien und Anwendung der ACR-Kriterien	66
6.3.1.2	Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)	66
6.3.1.3	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)	69
6.3.1.4	Mikroskopische Polyangiitis (MPA)	71
6.3.1.5	Einordnung der Ergebnisse	72
6.3.2	Diagnosestellung nach dem EMA-Algorithmus	72
6.3.2.1	Einschlusskriterien und Anwendung des Diagnosealgorithmus	73
6.3.2.2	Anwendung des Diagnosealgorithmus ohne Einbeziehung der histologischen Befunde.....	75
6.3.2.3	Einordnung der Ergebnisse	79
7	Diskussion.....	80
8	Schlussfolgerung.....	96
9	Literaturverzeichnis	98
10	Anhang	101
10.1	Ehrenwörtliche Erklärung	101

1 Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA assoziierte Vaskulitis
ACR	American College of Rheumatology
ANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
c-ANCA	zytoplasmatische antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
CDK-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DCVAS	Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	European Medicines Agency
ERA-EDTA	European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association
EULAR	European League Against Rheumatism
FFS	Five Factor Score
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HMGB1	Alarmin „high-mobility group box 1“-Protein
HNO-Trakt	Hals-Nasen-Ohren-Trakt
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IL-5	Interleukin-5
IQR	interquartile range (Interquartilenabstand)
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcomes
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
PAN	Polyarteriitis nodosa
p-ANCA	perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
PR3	Proteinase 3
TH2	Typ 2 T-Lymphozyten
ZNS	zentrales Nervensystem

2 Zusammenfassung

Die geringe Inzidenz und die heterogenen und schwierig zu differenzierenden Symptome der antineutrophilen-zytoplasmatischen-Antikörper (ANCA) assoziierten Vaskulitis, machen die Diagnostik und Therapie zu einer Herausforderung. Einen besonderen Stellenwert bei der Diagnostik haben deshalb Biopsien der betroffenen Organe. Viele Leitlinien empfehlen die Durchführung von Biopsien bei unklarer Diagnose (Holl-Ulrich 2010, Berden et al. 2010, Yates et al. 2016, Groh et al. 2015, Maguchi et al. 2001).

Mit Hilfe des Jenenser Patientenkollektivs, dessen Befunde zum Diagnosezeitpunkt, und die letztendliche Diagnosesicherheit sehr gut bekannt sind, sollten retrospektiv untersucht werden:

- Die diagnostische Relevanz der renalen und extrarenalen Biopsien:
 - Zur Diagnosestellung Vaskulitis
 - Zur Diagnosestellung Granulomatose mit Polyangiitis / Mikroskopische Polyangiitis / Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
 - Zur Klassifikation als Granulomatose mit Polyangiitis / Mikroskopische Polyangiitis / Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
- Das Vorhandensein klinischer und paraklinischer Prädiktoren für eine diagnostisch relevante Biopsie

Die Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv wurden so gewählt, dass nur Patienten mit Biopsien und gesicherter ANCA-assoziiierter Vaskulitis aufgenommen wurden. Die diagnostische Relevanz wurde durch Anwendung von Klassifikationskriterien (Travis et al. 1991, Leavitt et al. 1990, Masi et al. 1990, DCVAS-Investigators 2017) und eines Diagnosealgorithmus (Watts et al. 2007) untersucht. Durch diese Diagnosemethoden wurde das Patientenkollektiv zunächst mit allen verfügbaren Daten klassifiziert und anschließend ohne die Verwendung der Biopsiebefunde klassifiziert. So konnte für jeden Patienten verglichen werden, wie er mit und ohne Biopsie klassifiziert bzw. diagnostiziert wurde. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass sich bei diesen beiden Vorgehensweisen ein deutlicher Unterschied in der Klassifikation der Patienten zeigt. Dies würde für eine große diagnostische Relevanz der Biopsie sprechen. Zusätzlich erfolgte eine explorative Analyse der

Verteilung klinischer und paraklinischer Parameter über die Patientengruppen mit auffälliger und ohne auffälliger Biopsie.

Zur Diagnosestellung Vaskulitis nach den EULAR-Empfehlungen (Hellmich et al. 2007) war bei 8% (n=5) der EGPA-Patienten, 2% (n=3) der GPA-Patienten und 0% der MPA-Patienten eine Biopsie notwendig.

Durch die American College of Rheumatology (ACR) Kriterien 1990 bzw. durch die Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis (DCVAS)-Kriterien von 2017 werden bei der GPA-Kohorte 6,6% bzw. 2% der Patienten und bei der EGPA-Kohorte 35,5% bzw. 21% der Patienten ohne Biopsie falsch klassifiziert. Bei der MPA-Kohorte haben Biopsien bei Anwendung der DCVAS-Kriterien von 2017 keinen Einfluss.

Bei Anwendung des European Medical Agency-Algorithmus werden bei der GPA-Kohorte 1,9% der Patienten ohne renale Biopsie und 2,8% ohne extrarenale Biopsie falsch zugeordnet. Bei der EGPA-Kohorte werden 6,2 % der Patienten ohne renale Biopsie und 21,9% ohne extrarenale Biopsie falsch zugeordnet. Bei der MPA-Kohorte werden 14,6 % der Patienten ohne renale Biopsie falsch zugeordnet.

Bei den GPA-Patienten waren vor allem HNO Biopsien, bei den EPGA-Patienten Lungen und Haut Biopsien und bei den MPA-Patienten renale Biopsien relevant. Es konnten anhand der explorativen Analyse nur allgemeine Empfehlungen zur Biopsieentnahme generiert werden. Biopsie waren im Jenenser Patientenkollektiv vor allem im aktiven Schub, bei erhöhten Entzündungswerten und vor Therapiebeginn pathologisch. Eine Vaskulitis zeigte sich bei GPA und EPGA-Patienten vor allem bei positivem ANCA-Status.

Es wurde also die Hypothese, dass extrarenale Biopsien bei GPA und MPA-Patienten von großer diagnostischer Relevanz sind, nicht bestätigt. Nierenbiopsien sind jedoch weiterhin ein entscheidender Parameter für die Diagnosestellung einer Kleingefäßvaskulitis und die Prognose des renalen Outcomes. Bei den EGPA-Patienten bestätigt sich die Hypothese, eine Biopsie bleibt bei entsprechendem klinischen Bild weiterhin sinnvoll. Hierdurch kann jedoch noch keine sichere klinische Empfehlung entstehen. Diese Hypothese muss perspektivisch in weiteren prospektiven Studien in Zusammenarbeit mit Pathologen, HNO-Ärzten und Pulmologen bestätigt werden.

3 Einleitung

Diese Arbeit untersucht die diagnostische Aussagekraft von Biopsien bei antineutrophilen-zytoplasmatischen-Antikörper (ANCA) assoziierten Vaskulitiden. Die Erkrankungsgruppe gehört zu den sogenannten "Orphan diseases" (Watts et al. 2015), an der höchstens einer unter 2000 Menschen erkrankt. Die jährliche Inzidenz der ANCA assoziierten Vaskulitiden beträgt in Nordeuropa 46 bis 184 Krankheitsfälle auf eine Million Menschen (Yates et al. 2016).

3.1 Definition der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Die Gruppe der ANCA assoziierten Vaskulitiden umfasst die folgenden drei Krankheiten:

- Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)
- Mikroskopische Polyangiitis (MPA)
- Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Die aktuelle Definition der Erkrankungen findet sich in der Chapel-Hill-Nomenklatur von 2012 (Jennette 2013). Bei den ANCA assoziierten Vaskulitiden handelt es sich um nekrotisierende Vaskulitiden der kleinen und mittleren Gefäße, die histologisch wenig oder keine Immunkomplexablagerungen (pauci-immun) aufweisen. Sie zeigen charakteristische vaskuläre oder perivaskuläre Infiltrate, bedingt durch eine Degranulation der neutrophilen Granulozyten (Holl-Ulrich 2010). Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper sind serologisch im Blut nachweisbar. Diese Antikörper sind gegen die Zielantigene Myeloperoxidase (MPO) oder Proteinase 3 (PR3) gerichtet. Obwohl die Gruppe der Vaskulitiden nach den typischen Antikörpern beschrieben wird, sind diese nicht bei allen Patienten im Serum nachweisbar. Sie finden sich bei Patienten mit GPA oder MPA in 80-90% bzw. 65-90% der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Suwanchote et al. 2018). Bei Patienten mit EGPA sind ANCA lediglich bei 30-40% nachweisbar (Mahr et al. 2014). ANCA-negative Erkrankungen sind bei allen drei Entitäten auch im Frühstadium, oder bei lokalisierten Verläufen möglich.

3.2 Pathophysiologie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Die gemeinsame Pathologie der ANCA assoziierten Vaskulitiden (AAV) ist eine pathologische Immunantwort, welche bei ANCA-positiven Patienten durch ANCA

vermittelt ist. Bei GPA richten sich diese Antikörper vor allem gegen PR3, bei MPA und EGPA vor allem gegen MPO (Kerstein et al. 2017). MPO und PR3 befinden sich in der Granula der neutrophilen Granulozyten und in den Lysosomen von Monozyten (Xiao et al. 2016). Werden zum Beispiel bei einer Infektion diese Autoantigene MPO und PR3 auf der Oberfläche der Leukozyten exprimiert oder durch Degranulation freigesetzt, binden die vorhandenen ANCA an diese Autoantigene. Dies führt in den neutrophilen Granulozyten zur Aktivierung des Komplementsystems über den alternativen C3 Weg. Es kommt zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen und Enzymen der Apoptose und Nekrose. Durch diese pathologische Immunantwort kommt es zur Phase der akuten Schädigung. Die Aktivierung der neutrophilen Granulozyten führt zu Läsionen in den verschiedenen Organen. Die Läsionen gehen vom akuten in ein chronisches Stadium über und verheilen entweder folgenlos oder vernarben (Xiao et al. 2016). Dieser pathologische Mechanismus der kontinuierlichen, asynchronen Schädigung resultiert in einem gemeinsamen Merkmal: Der nekrotisierenden pauci-immunen Gefäßentzündung. Eine pauci-immune Entzündung ist eine Entzündung mit nur minimaler oder gänzlich fehlender Immunkomplexablagerung in den Gefäßwänden und angrenzenden Geweben. Sie betrifft definitionsgemäß vor allem das Kapillarnetz und kleine oder mittelgroße Gefäße, kann jedoch in Einzelfällen auch in großen Gefäßen auftreten (Holl-Ulrich 2010).

Granulomatose mit Polyangiitis

Die GPA ist keine reine Vaskulitis, sie ist zusätzlich durch eine granulomatöse Entzündung gekennzeichnet (Holle 2015). Die Ätiologie ist, ebenso wie bei MPA und EGPA, noch nicht vollständig geklärt. In einer aktuellen Arbeit von 2017 beschreiben Kerstein und Holl-Ulrich jedoch mögliche prädisponierende Faktoren (Kerstein et al. 2017). Eine Barrierestörung des respiratorischen Epithels im oberen Respirationstrakt, sowie eine Veranlagung zu granulomatösen Entzündungen, führen zu einem Toleranzverlust von B- und T-Lymphozyten. Es kommt zur Induktion einer pathologischen Immunantwort auf PR3 durch Autoantikörperbildung. Folgender Mechanismus wird beschrieben (Kerstein et al. 2017): Aus den Granulomen wird das Alarmin „high-mobility group box 1“-Protein (HMGB1) freigesetzt. Dies führt zu einer sich selbst verstärkenden Entzündungsschleife, indem es zusammen mit dem Autoantigen PR3 auf den apoptotischen neutrophilen Granulozyten exprimiert wird.

Dadurch wird die gegen PR3 gerichtete Immunantwort verstärkt. Die Phagozytose dieser Granulozyten aktiviert eine Chemokin- und Zytokin-vermittelte Entzündung.

Die Entstehung der begleitenden Vaskulitis lässt sich darauf zurückführen, dass die zytoplasmatischen ANCA (c-ANCA) intravaskulär eine Aktivierung von neutrophilen Granulozyten mit exprimierten PR3 bewirken. Diese führt zu einer Adhäsion und Degranulation der Granulozyten an der Zellwand, sodass es zu einer Endothelschädigung des betroffenen Blutgefäßes kommt. Über verschiedene entzündungsverstärkende Mechanismen, wie zum Beispiel die Komplement-aktivierung, kommt es wiederum zu einem sich selbst verstärkenden Kreislauf der Entzündung (Kerstein et al. 2017).

Mikroskopische Polyangiitis

Bei der MPA findet sich ausschließlich eine Vaskulitis, welche, anders als bei der ähnlich verlaufenden Polyarteriitis nodosa (PAN), sowohl Arteriolen als auch Kapillaren und Venolen befallen kann. Sie ist meist mit dem Antigen MPO assoziiert, welches auf neutrophilen Granulozyten exprimiert wird. Durch die Interaktion von perinukleären antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (p-ANCA) mit den Granulozyten kommt es zu deren Aktivierung und somit zur Endothelschädigung durch toxische Radikale und zur Adhäsion und Migration der Granulozyten ins Gewebe. Dies konnte in vitro und zum Teil auch an Tiermodellen nachgewiesen werden (Holle 2015).

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

Bei der EGPA stehen zwei Mechanismen im Vordergrund. Der eine ist die Entwicklung einer Vaskulitis, der andere ist die Gewebsinfiltration mit eosinophilen Granulozyten. Es gibt verschiedene Phänotypen der Erkrankung, welche vom ANCA-Status des Patienten abhängen (Moosig 2014). Bei Patienten mit nachweisbaren ANCA steht die Vaskulitis im Vordergrund, bei Patienten ohne nachweisbare ANCA die eosinophile Gewebsinfiltration. Die genaue Ätiologie der EGPA ist ungeklärt. Aufgrund der stark erhöhten Immunglobulin E (IgE) Serumkonzentration, der Hypereosinophilie, dem Asthma und der Polyposis nasi wird die EGPA als primär Typ 2 T-Lymphozyten (TH2) assoziierte Erkrankung angesehen (Vaglio et al. 2013).

Das von den TH2 sezernierte Interleukin 5 (IL-5) ist das wichtigste Zytokin bei der Rekrutierung, Reifung und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten. Mit Hilfe

weiterer chemotaktischer Faktoren (z.B. Eotaxin-3), kommt es zur Gewebsinfiltration der Eosinophilen und zur direkten Gewebsschädigung durch Degranulation von Eosinophilenneurotoxin, dem eosinophilen kationischen Protein sowie weiterer Eosinophilenprodukte. Bei länger bestehender Eosinophilen-vermittelter Entzündung kann es auch zur Ausbildung einer Fibrose kommen, beispielsweise im Myokard und im Lungenparenchym (Moosig 2014). Die Bedeutung von B-Zellen, ANCA und IgE ist noch nicht abschließend geklärt, sie scheinen jedoch ebenfalls ein wichtiger Faktor der Krankheitsentstehung zu sein. Darauf deuten auch die Therapieerfolge durch B-Zell-Depletion oder IgE-Inhibierung hin (Wechsler et al. 2017).

3.2.1 Pathohistologie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Granulomatose mit Polyangiitis

In der Histologie von GPA-Patienten kann man sowohl extravaskuläre Granulome, wie auch eine perivaskuläre, pauci-immune Vaskulitis finden. Im frühen Stadium der Erkrankungen lassen sich vor allem im oberen Respirationstrakt Mikroabszesse nachweisen, welche aus Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten bestehen. Nach und nach bilden diese Mikroabszesse zentrale Nekrosen aus. (Kerstein et al. 2017). Hieraus entwickeln sich große landkartenartig nekrotisierende Granulome, welche hauptsächlich aus nekrotischen Neutrophilen bestehen. An den Außenrändern dieser Granulome finden sich palisardenartig angeordnete Histiozyten sowie vereinzelt mehrkernige Riesenzellen (Smith 2017). Die bei der GPA auftretende Vaskulitis ist, anders als die extravaskulären Manifestationen, nicht granulomatös, d.h. es findet keine Granulombildung an der Gefäßwand statt. Es lassen sich vor allem Schwellungen, Nekrosen und Ablösungen der Endothelzellen in den Gefäßen beobachten (Kerstein et al. 2017). Insgesamt lassen sich als typische histopathologische Merkmale der GPA aufzählen: Vaskulitis, Granulome, Nekrose sowie mehrkernige Riesenzellen (Maguchi et al. 2001).

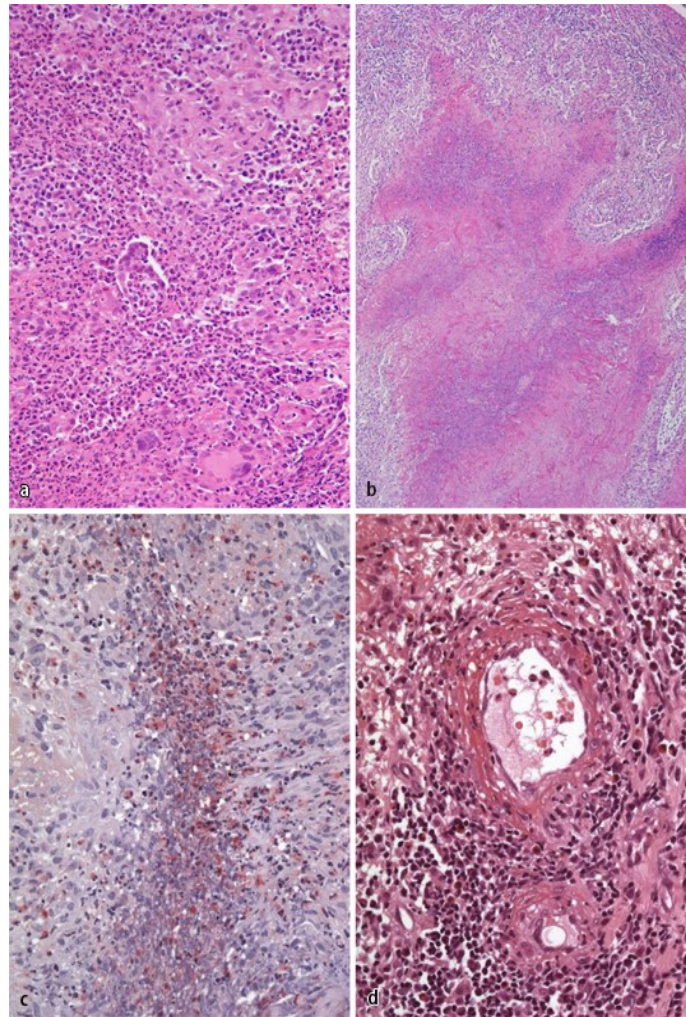


Abbildung 1: Nach (Holl-Ulrich 2010): Wegener-Granulomatose (Respirationstrakt). a) Unscharf begrenztes epitheloidzelliges Granulom mit granulozytenreichen Mikroabszessen (HE-Färbung, Vergr. 200:1). b) Landkartenartige Nekrose, umgeben von unscharf begrenzten Granulomen (HE-Färbung, Vergr. 40:1). c) Mikroabszess mit Demarkation durch Epitheloidzellen (ASD-CI, Vergr. 200:1). d) Nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis (HE-Färbung, Vergr. 200:1)

Mikroskopische Polyangiitis

Die MPA ist eine pauci immune Vaskulitis kleiner Arteriolen, Venolen und Kapillaren. Es finden sich kaum Immunkomplexe und keine Granulome. Die MPA ist eine der häufigsten Ursachen des pulmorenalen Syndroms, welches mit neutrophiler Kapillaritis, hämorrhagischer Alveolitis und nekrotisierender Glomerulonephritis einhergeht (Holl-Ulrich 2010).

Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis in der Niere

Eine Sonderstellung hat die Vaskulitis in der Niere, wo sie durch die Degranulation von neutrophilen Granulozyten zur akuten fokal segmental nekrotisierenden Glomerulonephritis führt. Es kommt zur Beschädigung der Basalmembran, Ausbildung

von Halbmonden, Thrombosen der glomerulären Kapillaren und Entstehung von Nekrosen. Je nach Ausprägung der verschiedenen Merkmale wird das Schädigungsmuster eingeteilt in fokale, halbmond-bildende, gemischte oder sklerotische Läsionen (Berden et al. 2010). Die halbmond-bildenden Läsionen entstehen im Verlauf der Nierenschädigung. Es kommt zu Rissen in den glomerulären Kapillaren, wodurch Fibrin, Plasmazellen, Entzündungsmediatoren und Leukozyten die Bowman-Membran passieren können. Dort induzieren diese eine Endothelzellenproliferation und das Einwandern von Makrophagen. Diese zwei Mechanismen führen zu dem typischen Bild der Halbmonde an der Bowman-Membran (Fujita et al. 2015). Bei einem fokalen Schädigungsmuster enthält das histologische Bild noch mehr als 50% normale Glomeruli. Bei einem halbmond-bildendem Schädigungsmuster findet sich bei mehr als 50% der Glomeruli eine Halbmond-Bildung (Berden et al. 2010). Dieses Schädigungsmuster ist typisch für die aktive und akute Phase der Nierenschädigung (Fujita et al. 2015). Ein gemischtes Schädigungsmuster liegt vor, wenn normale, halbmond-bildende und sklerotische Glomeruli jeweils weniger als 50 % der Glomeruli ausmachen. Wenn mehr als 50% der Glomeruli durch den Nierenbefall bereits sklerotisch verändert sind, handelt es sich um sklerosierende Läsionen (Berden et al. 2010). Diese entstehen aufgrund gestörter Regeneration der Kapillaren und dem Fehlen von Endothelzellen, die zum großen Teil nekrotisch geworden sind (Fujita et al. 2015).

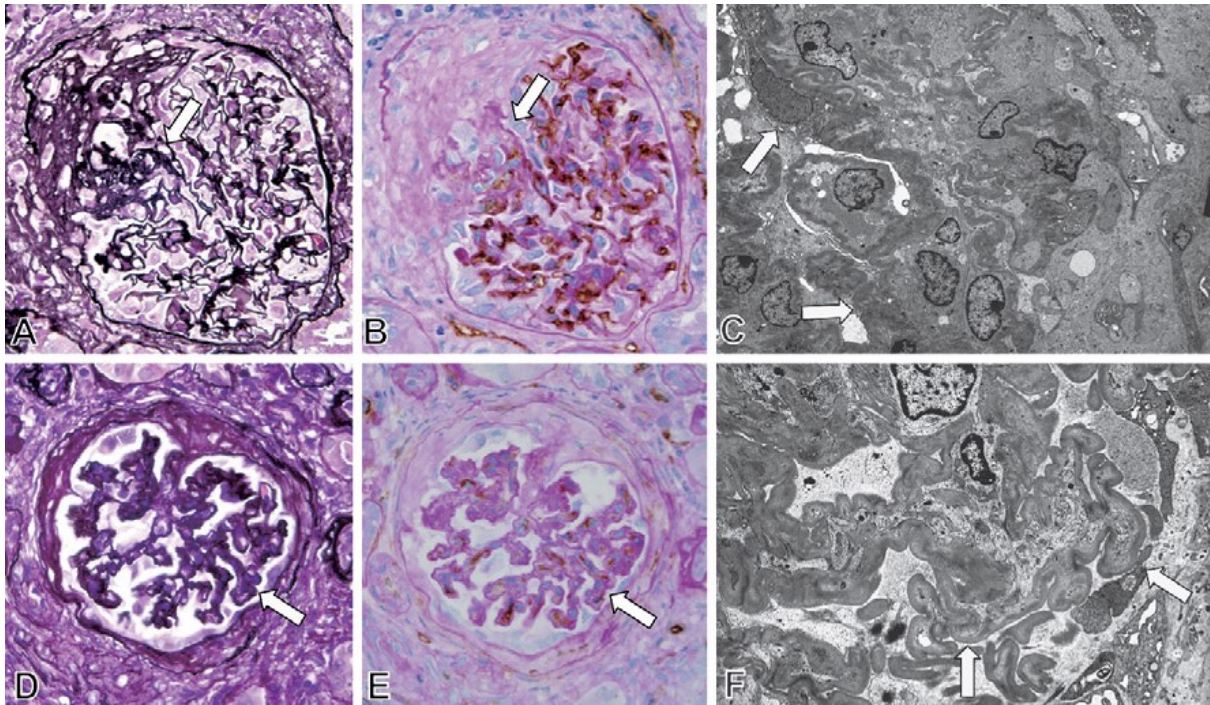


Abbildung 2: Nach (Fujita et al. 2015) chronischer glomerulärer Schaden bei Halbmond bildender Glomerulonephritis. Periodic acid methenamine silver (PAM) Färbung (A,D: x600), CD34 Färbung (B,E: x600) und Elektronenmikroskop (C,F: x10000) von Glomeruli mit segmentaler Sklerose und fibrozellulären Halbmoden (A bis C) sowie kollabierten Glomeruli (D bis F). Darstellung von nekrotisierenden glomerulären Läsionen (Pfeil in A, B), fibrosierten Nekrosen (Pfeil in C) und sklerosierenden Läsionen (Pfeil D-F).

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

Die wichtigsten Biopsiebefunde bei der EGPA sind Gewebseosinophilie, nekrotisierende Vaskulitis und extravaskuläre eosinophile Granulome. Die extravaskulären eosinophilen Granulome bestehen aus Anhäufungen von nekrotischen Eosinophilen mit umgebenden Lymphozyten, Epitheloidzellen und mehrkernigen Riesenzellen (Vaglio et al. 2013). Die Vaskulitis ist charakterisiert durch fibrinoide Nekrosen und Infiltration der Gefäßwand durch Eosinophile. Die Gewebseosinophilie zeigt in den einzelnen Organen ein unterschiedliches Bild. In der Lunge zeigen sich häufig die oben beschriebenen eosinophilen Granulome und die Vaskulitis (Vaglio et al. 2013). Es kann aber auch eine eosinophile Alveolitis oder eine eosinophile Pneumonie auftreten (Holl-Ulrich 2010). Bei myokardialer Beteiligung findet sich eher eine endomyokardiale oder perimyokardiale Infiltration durch Eosinophile, aber kaum eine Vaskulitis (Neumann et al. 2009). In der Niere finden sich halbmond-bildende Läsionen im Rahmen einer Glomerulonephritis, aber keine oder wenige eosinophile Granulome oder Infiltrate. Bei der peripheren Polyneuropathie tritt

eine epineurale lymphozytäre Vaskulitis mit auch nur vereinzelt Eosinophilen auf (Vaglio et al. 2013).

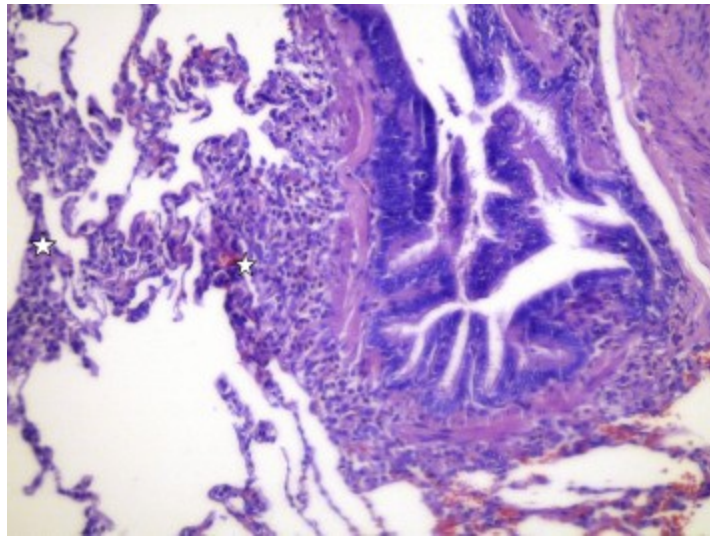


Abbildung 3: Nach (Pessoa Santos et al. 2017) Diffuses chronisch entzündliches Infiltrat der Bronchiolen mit markierten Eosinophilen (Stern) bei EGPA

3.3 Problematik

Die Diagnostik der AAV ist aufgrund der heterogenen und schwierig zu differenzierenden Symptome eine Herausforderung. Die vorhandenen Diagnosekriterien bilden das Spektrum der Erkrankung nur ungenügend ab (Craven et al. 2013). Einen besonderen Stellenwert bei der Diagnostik haben deshalb Biopsien der betroffenen Organe. Der histologische oder klinische Nachweis einer Vaskulitis ist Voraussetzung für die Anwendung vieler Diagnosemethoden und ist somit essentiell für die Diagnosefindung. Zusätzlich werden in den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 (Masi et al. 1990, Leavitt et al. 1990) für GPA und EGPA typische Biopsiebefunde als ein Kriterium gewertet.

In der Klinik werden diese ACR-Kriterien oft als Diagnosesicherung verwendet. Eine Anwendung dieser Kriterien ermöglicht jedoch nur die wissenschaftliche Klassifikation der AAV in GPA, MPA und EGPA. Entwickelt wurden diese Kriterien für die Anwendung in Studien. Sie liefern einheitliche Standards zur Klassifikation eines Patientenkollektivs. Sie ermöglichen jedoch streng betrachtet keine klinische Diagnosestellung. Deshalb wurde durch Kombination dieser Kriterien, sowie histologischer Auffälligkeiten, der European Medicines Agency (EMA)-Algorithmus entwickelt (Watts et al. 2007), welcher die Diagnosestellung unterstützen soll. In beiden Methoden spielen Biopsien eine entscheidende Rolle. Weiterhin ist das

Vorhandensein einer Vaskulitis sowohl für die Klassifikationskriterien, als auch für den Diagnosealgorithmus die Voraussetzung für ihre Anwendung. Um diese Vaskulitis darzustellen, können Biopsien entscheidend sein. Von einer Biopsie erhofft man sich sowohl den Nachweis einer Vaskulitis als auch pathologische Charakteristika zur Differenzierung zwischen den drei Krankheitsgruppen EGPA, GPA und MPA. Vor allem in den Frühphasen der Krankheit gestaltet sich das teilweise schwierig, da oft in dieser Phase die typischen histologischen Merkmale der Erkrankung noch nicht ausgeprägt sind (Holl-Ulrich 2010). Es ist aber genau in diesem Stadium besonders wichtig eine Vaskulitis sicher zu diagnostizieren, um die Einleitung einer effektiven Therapie zu rechtfertigen, die jedoch möglicherweise auch Nebenwirkungen hervorrufen kann.

Der histologische Befall der Niere und das dadurch entstandene Schädigungsmuster sind sehr gut untersucht und oft beschrieben. Daraus resultiert eine gewisse Einheitlichkeit der pathologischen Befunde. Es wird hier nach einem bestimmten Muster vorgegangen, das für den Kliniker leicht nachzuvollziehen und zu interpretieren ist (Fujita et al. 2015). Eine solche Einheitlichkeit der Befunde gibt es bei Biopsien außerhalb der Niere noch nicht. Biopsien aus dem Hals-Nasen-Ohren-Trakt (HNO-Trakt), der Lunge und der Haut unterscheiden sich teilweise stark in den darin erhobenen Befunden. Dies erschwert es dem Kliniker zusätzlich, die entsprechenden Schlüsse für die diagnostische Sicherheit zu ziehen.

4 Ziele der Arbeit

Mit Hilfe der Jenenser Vaskulitis-Kohorte, für die umfangreiche klinische Befunde, Laborbefunde und Bildgebung vorliegen, sollen retrospektiv untersucht werden:

- Die diagnostische Relevanz der renalen und extrarenalen Biopsien:
 - Zur Diagnosestellung Vaskulitis
 - Zur Diagnosestellung GPA/EGPA/MPA
 - Zur Klassifikation als GPA/EGPA/MPA
- Das Vorhandensein klinischer und paraklinischer Prädiktoren für eine diagnostisch relevante Biopsie.
- Die organspezifische Aussagekraft der Biopsien

Es soll untersucht werden, wie oft Biopsien wegweisend für die Diagnostik und Klassifikation waren. Zunächst soll untersucht werden, wie hilfreich Biopsien für den Nachweis einer Vaskulitis waren. Weiterhin soll untersucht werden, wie oft Biopsien für die Unterscheidung der drei Krankheitsgruppen GPA, MPA und EPGA nützlich waren.

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass ohne Biopsiebefunde ein Großteil der Patienten falsch diagnostiziert oder klassifiziert wird, d.h. nicht mehr seiner ursprünglich diagnostizierten Erkrankung zugeordnet werden kann. Dies würde für eine große diagnostische Relevanz der Biopsien bei ANCA-Vaskulitiden sprechen.

Außerdem werden deskriptiv die Biopsiebefunde der Patienten der Jenenser Vaskulitis-Kohorte beschrieben. Mithilfe dieser Übersicht soll dargestellt werden, welche histologischen Merkmale bei an AAV erkrankten Patienten gefunden wurden, in welcher Häufigkeit und bei welcher Krankheitsausprägung. Anschließend wird untersucht, welche klinischen Befunde oder weiteren Parameter mit einer pathologischen Biopsie assoziiert sind. Die Grundlage dafür liefern verschiedene Laborparameter und klinische Scores

5 Methodik

5.1 Patienten

Die Patienten wurden in einer Datenbank der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Jena identifiziert, in der zwischen 1990 und 2017 Patienten mit ANCA-Vaskulitiden registriert wurden. Alle Patienten wurden im Rahmen verschiedener Studien in die Datenbank aufgenommen und haben ihr Einverständnis zur wissenschaftlichen Nutzung ihrer klinischen Daten gegeben.

Die Datenbank enthält die Diagnose des Patienten, den Zeitpunkt der Diagnose, die Kriterien, welche zu dieser Diagnose geführt haben, die Aktivität der Erkrankung und Daten zum Verlauf der Erkrankung.

5.2 Einschlusskriterien

5.2.1 Gesamte Kohorte

In die deskriptive Analyse der Biopsiebefunde wurden zunächst alle Patienten aufgenommen, bei denen im Aufnahme- oder Entlassungsbrief die Diagnose einer AAV gestellt wurde und welche die Voraussetzung für die Erhebung der Baseline (ACR-Kriterien, verschiedene Scores, Therapiebeginn, histologischer Befund) erfüllten. Folgende Parameter mussten für den Einschluss in die hier vorgestellte Auswertung vorhanden sein:

- Daten bzgl. der Erstdiagnose einer AAV und der begonnenen Therapie
- Laborparameter zum Erstdiagnosezeitpunkt (Eosinophilenanzahl, Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Formel und entweder C-reaktives Protein (CRP), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder Leukozytenzahl)
- Weitere Untersuchungen (Thoraxröntgen-Aufnahme, Biopsie, Elektro-neurographie, Computertomographie (CT) oder HNO-Konsil)

Die dokumentierten Daten mussten die Erhebung der Aktivitäts-Scores und der ACR-Kriterien ermöglichen. Außerdem muss die gestellte Diagnose in der Verlaufskontrolle beibehalten worden sein, um zu verhindern, dass Patienten aufgenommen werden, bei denen die Diagnose im Verlauf geändert wurde.

5.2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten ohne sichere Diagnose einer AAV, mit fehlenden Daten oder im Verlauf geänderter klinischer Diagnose. Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten ohne Biopsie.

5.2.3 Einschlusskriterien für die verschiedenen Analysegruppen

Zur Untersuchung der diagnostischen Relevanz von Biopsien wurden zwei verschiedene Analysegruppen gebildet. Auf die erste Gruppe wurden die ACR-Kriterien 1990 und die neuen vorläufigen Kriterien der DCVAS-Gruppe von 2017 angewendet (Masi et al. 1990, Leavitt et al. 1990, DCVAS-Investigators 2017), auf die zweite Gruppe der EMA-Algorithmus nach Watt (Watts et al. 2007).

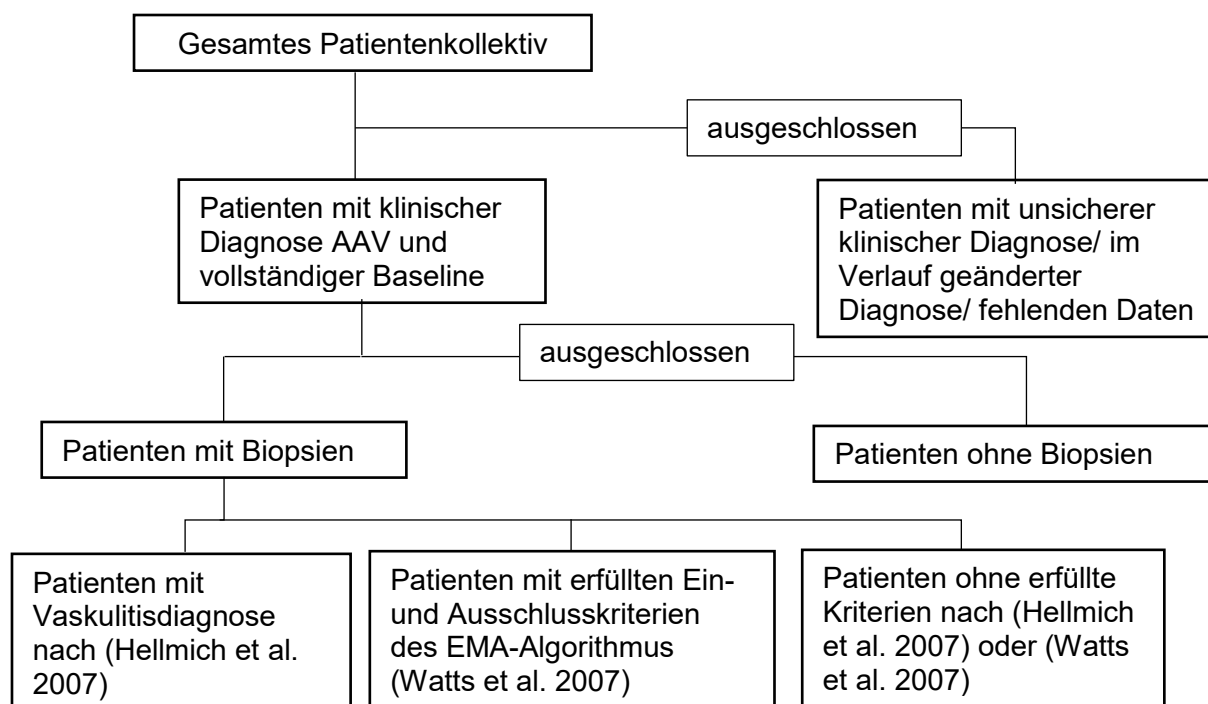


Abbildung 4: Einschlusskriterien der verschiedenen Analysegruppen

Bei Anwendung der ACR-Kriterien wurden die Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) zur Diagnose einer Vaskulitis befolgt (Hellmich et al. 2007). Generell fordert das Expertenkomitee, dass eine die Vaskulitis bestätigende Biopsie vorliegt. Patienten, auf die das nicht zutrifft, können ebenfalls eingeschlossen werden, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Spezifische Bildgebung (Angiographie, Magnetresonanztomographie (MRT)/ CT etc. mit Nachweis fixierter pulmonaler Infiltrate, Knoten, Kavitationen, retro-orbitaler Granulome oder Gefäßentzündungen) oder Surrogatparameter die stark für das Vorliegen einer Vaskulitis, Glomerulonephritis und / oder für Granulome sprechen (Erythrozytenzylinder / dysmorphe Erythrozyten im Urin, diffuse alveolare Hämorrhagie, Mononeuritis multiplex und Episkleritis)
- Patienten mit der klinischen Diagnose MPA oder GPA die außerdem anti-PR3/c-ANCA oder anti-MPO/ p-ANCA positiv sind

Entsprechend dieser Einschlusskriterien wurde festgelegt, auf welche Patienten die ACR-Kriterien angewendet werden dürfen. In einer weiteren Untersuchung sollen die Patienten anhand eines Diagnosealgorithmus diagnostiziert werden. Watts et al entwickelten 2007 einen Algorithmus basierend auf den ACR-Kriterien, der Chapel Hill

Consensus Conference (CHCC), den Lanham Kriterien, und verschiedenen Surrogat-Parametern (Watts et al. 2007). Diese Vorgehensweise sollte Überlappungen der Diagnosen und unklassifizierbare Patienten verhindern. Liu I.-J. et al haben in ihrer Evaluation des Algorithmus gezeigt, dass die Klassifizierung nach Watts für diese Zwecke geeignet ist (Liu et al. 2008). Um den EMA-Algorithmus verwenden zu können, müssen dessen Ein- und Ausschlusskriterien übernommen werden. Folgende Einschlusskriterien wurden gefordert:

Die Einschlusskriterien fordern zunächst:

a) Klinische Zeichen und Symptome die charakteristisch für eine AAV oder PAN sind. Dafür gewählt wurde:

- Mononeuritis multiplex
- Episkleritis
- Subglottische Stenose
- Hämorrhagie
- Surrogatparameter für renale Vaskulitis (Hämaturie und Proteinurie)
- Hautulzera oder Hautangrän
- Ischämische Bauchschmerzen (bestätigt durch Bildgebung oder Operation)
- Darminfarkt

Diese wurden bei fehlender näherer Definition aus den EULAR Empfehlungen (Hellmich et al. 2007) und den Empfehlungen von (Watts et al. 2007) zusammengestellt. Die letzten drei Symptome wurden zusätzlich für Polyarteriitis nodosa (PAN) hinzugefügt und der Beschreibung von (Howard et al. 2014) entnommen.

b) Mindestens eines der folgenden Kriterien

- Histologischer Beweis einer Vaskulitis (auch Glomerulonephritis oder granulomatöse Entzündung)
- Positiver ANCA-Status
- Spezielle Vaskulitis beweisende Bildgebung (Granulome im zentralen Nervensystem (ZNS) / retroorbital / Lunge, Knötchen oder Kavitationen in der Lunge)
- Relative Eosinophilie von > 10 %.

Um durch den Algorithmus klassifiziert zu werden, mussten sowohl Kriterium A als auch Kriterium B erfüllt sein.

Weiterhin wurden folgende Ausschlusskriterien übernommen (Watts et al. 2007). Hierfür wurden Patienten mit folgenden aktuellen Diagnosen zum Erstdiagnosezeitpunkt ausgeschlossen:

- Malignität
- Infektionen (Hepatitis B und C, Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Tuberkulose, subakute bakterielle Endokarditis)
- Medikamenteneinnahme / Drogenabusus (Hydralazin, Propylthiouracil, Cocain und Allopurinol)
- Sekundäre Vaskulitis, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses, Sjögrens-Syndrom, Kollagenosen
- Morbus Behcet, Takayasu Arteriitis, Riesenzellarteriitis, Kryoglobulinvaskulitis, IgA-Vaskulitis, Goodpasture Syndrom
- Vaskulitis Mimikry (Cholesterinembolien, fulminantes Antiphospholipidsyndrom)
- Sarkoidose und andere nicht vaskulitische granulomatöse Erkrankungen

5.3 Darstellung der verwendeten Diagnosemethoden

5.3.1 ACR-Kriterien von 1990

Granulomatose Polyangiitis

Die Kriterien wurden von (Leavitt et al. 1990) übernommen. Zwei der folgenden Kriterien müssen zur Diagnosestellung GPA erfüllt sein.

1. Nasale oder orale Entzündung
2. Knötchen, fixierte Infiltrate oder Kavitationen in einer Thorax-Röntgenaufnahme
3. Urinsediment (Mikrohämaturie oder Erythrozytenzylinder)
4. Granulomatöse Entzündung in einer Biopsie

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

Die Kriterien wurden von (Masi et al. 1990) übernommen. Vier der folgenden Kriterien müssen zur Diagnosestellung EGPA erfüllt sein.

1. Asthma
2. Eosinophilie > 10%
3. Neuropathie (Mononeuritis multiplex oder simplex)
4. Pulmonale Infiltrate (nicht fixiert)
5. Beteiligung der Nasennebenhöhlen
6. Extravaskuläre Eosinophilie in einer Histologie

5.3.2 Vorläufige DCVAS-Kriterien von 2017

Tabelle 1: Vorläufige DCVAS Kriterien 2017, für die Klassifikation der GPA und MPA müssen mindestens 5 Punkte erreicht werden, für EGPA mindestens 6 Punkte

GPA		EGPA		MPA	
Parameter	Punkte	Parameter	Punkte	Parameter	Punkte
Sino-nasale Erkrankung	+3	Obstruktive Lungenerkrankung	+3	Sino-nasale Erkrankung	+3
Hörverlust	+1	Nasale Polypen	+3	p-ANCA oder MPO positiv	+6
Knorpelbeteiligung	+2	Mononeuritis multiplex oder Motorneuropathie	+1	Fibrose im Thorax Röntgenbild	+3
c-ANCA oder PR3 positiv	+5	Eosinophilenanzahl $\geq 1(x10^9/l)$	+5	pauci-immune Glomerulonephritis in Biopsie	+3
Knötchen, Granulome oder Hohlräume im Thorax Röntgenbild	+2	Extravaskuläre Eosinophilen dominante Entzündung	+2	c-ANCA oder PR3 positiv	-1
Granulome, extravaskuläre granulomatöse Entzündung oder Riesenzellen in Biopsie	+2	Mikrohämaturie	-1	Eosinophilenanzahl $\geq 1(x10^9/l)$	-4
Entzündung, Verdichtung oder Erguss in den Nasennebenhöhlen oder Mastoiditis in Bildgebung	+1	c-ANCA oder PR3 positiv	-3		
pauci-immune Glomerulonephritis in Biopsie	+1				
p-ANCA oder MPO positiv	-1				
Eosinophilenanzahl $\geq 1(x10^9/l)$	-4				

Es wurden zusätzlich die neuen Kriterien für GPA, EGPA und MPA der DCVAS Gruppe von 2017 (DCVAS-Investigators 2017) verwendet. Diese Kriterien waren zum Zeitpunkt dieser Arbeit nur als Abstract veröffentlicht. Es konnten jedoch die auf der ACR Konferenz von 2017 in San Diego präsentierten vorläufigen Kriterien verwendet werden. Es ist möglich, dass sich die endgültige Form dieser Kriterien von denen in dieser Arbeit verwendeten Kriterien unterscheidet. Für die Klassifikation der GPA und MPA müssen mindestens 5 Punkte erreicht werden, für EGPA mindestens 6 Punkte

5.3.3 European Medicines Agency (EMA)-Algorithmus

In dieser Arbeit wird ein Algorithmus verwendet, welcher Patienten mit vordiagnostizierter primärer systemischer Vaskulitis den vier Erkrankungen GPA, EGPA, MPA oder PAN zuweist (Watts et al. 2007).

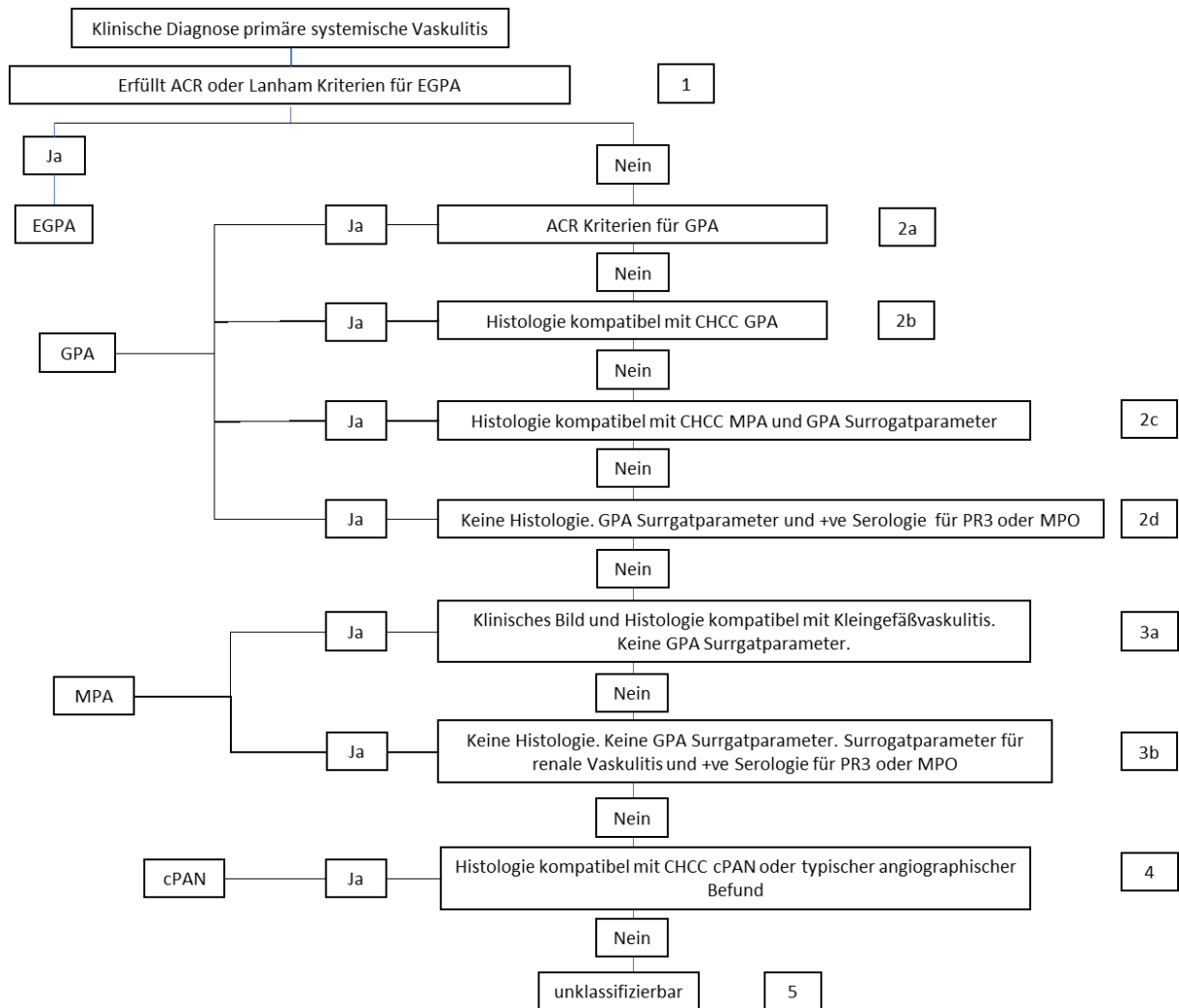


Abbildung 5: EMA-Diagnose-Algorithmus modifiziert nach Watts et al. 2007

Schritt 1

Zunächst werden die Patienten, welche die ACR-Kriterien für EGPA oder die Lanham Kriterien für EGAP erfüllen, der ersten Gruppe zugeteilt und als EGPA klassifiziert. Für die Lanham Kriterien muss außer Asthma und Eosinophilie auch noch eine Vaskulitis in mindestens zwei Organsystem vorliegen. Dies wurde durch das Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Symptome oder Befunde definiert.

1. Polyneuropathie
2. Vaskulitis oder Glomerulonephritis in der Biopsie
3. Positiver ANCA-Status
4. Episkleritis
5. Subglottische Stenose
6. Retroorbitale Granulome
7. Granulome im ZNS

Schritt 2

Im nächsten Schritt werden die Patienten auf das Erfüllen der ACR-Kriterien für GPA geprüft.

Schritt 3

Hier wird geprüft ob die Patienten eine, mit den Definitionen der Chapel-Hill Konferenz für GPA übereinstimmende, Biopsie haben. Der Befund, welcher die GPA laut CHCC von der MPA unterscheidet, ist die nekrotisierende granulomatöse Entzündung (Jennette 2013).

Schritt 4

Hier muss ein Patient eine Histologie kompatibel mit den CHCC Definitionen für MPA aufweisen und zusätzlich einen Surrogatparameter für GPA. Die Surrogatparameter wurden aus (Watts et al. 2007) übernommen:

- Fixierte pulmonale Infiltrate, Knötchen oder Kavitationen, länger als einen Monat bestehend
- Bronchiale Stenose
- Blutiger Schnupfen und Verkrustungen der Nase länger als einen Monat oder nasale Ulcera
- Chronische Sinusitis, Otitis media oder Mastoiditis für länger als 3 Monate
- Subglottische Stenose
- Sattelnasendeformität

Die mit MPA kompatible Histologie wurde aus den CHCC übernommen (Jennette 2013).

- Nekrotisierende Vaskulitis
- nekrotisierende Glomerulonephritis
- pulmonale Kapillaritis
- nekrotisierende Arteriitis

Schritt 5

In diese Kategorie fallen die Patienten, welche einen oder mehrere Surrogatparameter für GPA aufweisen, aber keine mit MPA kompatible Biopsie, stattdessen aber einen positiven ANCA-Status. Es zählt hier sowohl ein positiver c-ANCA Wert, als auch ein positiver p-ANCA Wert.

Schritt 6

Die Patienten müssen eine Histologie und klinische Symptomatik aufweisen, welche mit einer Kleingefäßvaskulitis kompatibel sind. Kompatible klinische Symptome für die Kleingefäßvaskulitis wurden bereits für die Aufnahmekriterien definiert und werden hier ebenso verwendet. In der Histologie sollte sich eine nekrotisierende Vaskulitis oder eine nekrotisierende Glomerulonephritis finden. Zusätzlich dürfen keine Surrogatparameter für GPA vorhanden sein.

Schritt 7

Dieser Schritt ist nötig, wenn die Patienten keine mit einer Kleingefäßvaskulitis kompatible Biopsie haben. Die Patienten sollen hier Surrogatparameter für eine renale Vaskulitis aufweisen und zusätzlich einen positiven ANCA-Status besitzen. Surrogatparameter für renale Vaskulitis sind analog zu Watts et al definiert worden (Watts et al. 2007).

- Hämaturie mit Erythrozytenzylinder oder >10% dysmorphe Erythrozyten
- 2+ Hämaturie und 2+ Proteinurie im Urin (Urinstatus)

Schritt 8

Im letzten Schritt soll entweder eine Histologie, welche kompatibel mit den CHHC Definitionen für PAN ist, vorhanden sein, oder eine Angiographie, welche typisch für PAN ist. Eine mit CHCC Definitionen für PAN kompatible Histologie wird folgendermaßen definiert (Jennette 2013): Nekrotisierende Arteriitis kleiner oder mittleren Arterien ohne nekrotisierende Glomerulonephritis und ohne Beteiligung von

Arteriolen, Venolen oder Kapillaren und ohne Assoziation mit ANCA. Eine typische Angiographie zeigt Aneurysmen.

5.4 Beurteilung der Krankheitsausprägung und -Aktivität, Therapie

Die klinischen Charakteristika der Patienten wurde zum jeweiligen Erstdiagnosezeitpunkt erhoben. Zur klinischen Beurteilung der Vaskulitis werden etablierte Scores benutzt (Birmingham Vasculitis Activity Score, Five Factor Score). Diese Scores charakterisieren die Schwere und die Ausprägung der Erkrankung. Sie beinhalten spezifische Symptome, Laborparameter und klinische Befunde der betroffenen Organsysteme. Anhand dieser Scores ist es möglich, den Verlauf und den Aktivitätsstatus standardisiert zu beurteilen und die Prognose abzuschätzen (Merkel et al. 2009). Das liefert die Grundlage für die Ermittlung von klinischen und paraklinischen Prädiktoren für eine diagnostisch relevante Biopsie. In dieser Arbeit wurden folgende Scores verwendet: Der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS Version 3) (Mukhtyar et al. 2009) und der Five Factor Score (FFS) (Guillevin et al. 2011). Um den BVAS standardisiert erheben zu können, wurde ein Training zur BVAS Erhebung durchgeführt. Dieses wurde anhand eines Manuals der Universitäten Oxford und Edinburgh durchgeführt (Luqmani 2005).

Schwere der Erkrankung (BVAS/ FFS)

Birmingham Vasculitis Activity Score

Für alle drei Erkrankungen wurde einheitlich der BVAS Version 3 erhoben (Mukhtyar et al. 2009). Wie in (Merkel et al. 2009) diskutiert wird, gibt es eine hohe Übereinstimmung zwischen dem BVAS und dem BVAS/WG der speziell für GPA entwickelt wurde. Diese hohe Übereinstimmung zeigt sich vor allem, wenn der BVAS nur einmal zur Beurteilung der Krankheitsaktivität gemessen wird. Wegen dieser guten Korrelation wurde nur der BVAS benutzt. Dieser wurde retrospektiv anhand zum Diagnosezeitpunkt vorhandener Parameter erhoben, es wurden Symptomen und Krankheitszeichen, die bis zu diesem Zeitpunkt aufgetreten waren, in den Score aufgenommen. Aufgenommen wurden nur Symptome, bei denen mit sehr großer Wahrscheinlichkeit die Vaskulitis ursächlich war. Um dies zu bewerten wurden die Richtlinien des Manuals von Luqmani (Luqmani 2005) benutzt und die ärztlichen Einschätzungen in den Patientenbriefen berücksichtigt.

Five Factor Score

Zusätzlich wurden als prognostischer Score der Five Factor Score berechnet (Guillevin et al. 2011). Dieser ermöglicht eine gute Einschätzung der Mortalität der Vaskulitis-Patienten. Es wurde der neue FFS von 2009 benutzt, welcher auch für GPA verwendet werden kann und aus folgenden Kriterien besteht (Guillevin et al. 2011):

- Alter über 65
- Renale Insuffizienz
- Gastrointestinale Symptome wie Darmperforation, Blutungen, Pankreatitis
- Kardiale Insuffizienz
- Abwesenheit von HNO-Manifestationen

Pro Kriterium wird ein Punkt vergeben. Anhand der errechneten Punktzahl kann die 5-Jahres Mortalität angegeben werden. Bei null Punkte beträgt diese 9%, bei einem Punkt 21% und bei zwei oder mehr Punkten 40%.

Behandlungsstatus der Patienten

Es wurde erhoben, zu welchem Zeitpunkt die Remissionsinduktion mit Immunsuppressiva begonnen wurde. Folgende Therapien wurden angewendet:

- GPA: Glucocorticoide, Cyclophosphamid, Rituximab, Methotrexat, Azathioprin
- EGPA: Glucocorticoide, Cyclophosphamid, Rituximab, Methotrexat, Azathioprin
Interferon, Omalizumab
- MPA: Glucocorticoide, Cyclophosphamid, Methotrexat

Wurden die Biopsien im Monat vor Beginn der immunsuppressiven Therapie oder im Monat des Behandlungsbeginns entnommen, so gelten die Patienten als unbehandelt.

5.5 Einteilung der Biopsiebefunde

Es wurden alle bei einem Patienten im Verlauf der Erkrankung durchgeführten extrarenalen Biopsien in der Arbeit berücksichtigt. Eine Ausnahme wurde für die Biopsien des Gastrointestinaltrakts gemacht. Wegen der sehr häufig routinemäßig durchgeführten Gastro- und Koloskopien wurden gastrointestinale Befunde nur aufgenommen, falls der Patient eine sichere gastrointestinale Beteiligung aufweist. Bei multiplen Nierenbiopsien wurden jeweils die Biopsien zum Erstdiagnosezeitpunkt aufgenommen. Um die diagnostische Relevanz der Biopsiebefunde beurteilen zu

können, ist zunächst eine standardisierte Einteilung der entsprechenden Befunden bezüglich ihrer diagnostischen Aussagekraft erforderlich. Diese muss jedoch für alle drei Krankheitsausprägungen einzeln erfolgen, da sich die typischen Biopsiebefunde von MPA, GPA und EGPA wesentlich unterscheiden.

Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

Ein Ansatz zur Unterteilung der GPA Biopsien wurde von Maguchi et al (Maguchi et al. 2001) übernommen. Das Ziel dieser Einteilung war die Unterteilung der Biopsien in „typisch“, „kompatibel“ und „untypisch“ für GPA. Hierfür wurde das Auftreten von folgenden Kriterien im Biopsiebefund untersucht:

- Granulomatöse Entzündung (Mikroabszesse aus neutrophilen Granulozyten)
- Mehrkernige Riesenzellen
- Vaskulitis
- Nekrose (nodulär oder landkartenartig)

Dies sind die histologischen Merkmale, welche am charakteristischsten für eine GPA–Organbeteiligung sind. Wenn eine Biopsie drei oder mehr dieser Merkmale aufweist, gilt sie als typisch. Bei zwei Merkmalen handelt es sich um eine kompatible Biopsie, enthält sie weniger als zwei Merkmale wird sie als untypisch eingeteilt. Eine alleinige Vaskulitis ist hier nicht ausreichend für eine typische oder kompatible Biopsie, da diese eine GPA nicht von anderen Vaskulitiden abgrenzen kann. Teilweise sind genau diese Merkmale in der diagnostisch relevanten Frühphase der GPA noch nicht in der Biopsie zu finden und liefern so ein falsch negatives Biopsieergebnis (Holl-Ulrich 2010). Deshalb wurden zusätzlich zu dieser Einteilung nach Maguchi die am häufigsten vorkommenden Merkmale der Biopsien erfasst. Diese können zumindest ein bestehendes oder stattgefundenes pathologisches Geschehen bestätigen, welches dann bei entsprechenden anderen klinischen und serologischen Surrogatparameter wegweisend für die Diagnose sein kann.

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Eine entsprechende Einteilung der EGPA Biopsien in typisch/kompatibel/unspezifisch wurde nicht gefunden. Deshalb wurden für die EGPA die bei Holl-Ulrich genannten wegweisenden Kriterien übernommen (Holl-Ulrich 2010). Diese sind: extravaskuläre,

granulomatöse Entzündung mit Eosinophilie, eine nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis und eine interstitielle Gewebseosinophilie. Die Einteilung nach Maguchi deckt mit den Merkmalen mehrkernige Riesenzellen, granulomatöse Entzündung, Vaskulitis und Nekrose bereits die meisten dieser Kriterien ab. Fügt man die Eosinophilie hinzu, kann diese Einteilung auch auf die Biopsien von EGPA-Patienten verwendet werden. Wiederum müssen drei der fünf Merkmale gegeben sein, damit der Biopsiebefund als typisch eingestuft wird. Bei zwei der fünf Merkmale gilt die Biopsie als kompatibel, bei weniger als zwei als untypisch.

Mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Das Hauptkriterium für die MPA ist die nekrotisierende pauci- immune Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Gefäße, ohne Granulome und ohne Gewebseosinophilie. Bei Bestehen des lebensbedrohlichen pulmorenalen Syndroms kommen als histologische Merkmale hinzu: die neutrophile Kapillaritis und die nekrotisierende Glomerulonephritis. Bei der geringen Anzahl an extrarenalen Befunden und dem Fehlen von organübergreifenden typischen Manifestationen, wurden bei den MPA-Patienten nur die Nierenbiopsie eingeteilt.

Pauci immune Vaskulitis der Niere

Für die Nierenbiopsien wurde analog zu den extrarenalen Biopsien ein System entwickelt um sie in typisch/kompatibel/untypisch einzuteilen. Hierfür wurden aus folgenden Referenzen die vier charakteristischen Merkmale der AAV in Nierenbiopsien ermittelt (Berden et al. 2010, Holl-Ulrich 2010). Die separate Vaskulitis kleiner Gefäße der Niere wurde entsprechend (Berden et al. 2010) als Ausnahmebefund zusätzlich zu der Glomerulonephritis aufgenommen.

- Vaskulitis (der kleinen Gefäße)
- Nekrose
- Glomerulonephritis
- Pauci immune Erscheinungsform

Wie bei den extrarenalen Befunde müssen 3 oder mehr, 2, oder weniger als 2 für die Einteilung typisch, kompatibel, untypisch erfüllt sein. Eine pauci-immune Glomerulonephritis ist beispielsweise kompatibel. Tritt zusätzlich noch eine Nekrose auf, ist die Biopsie typisch für eine AAV.

5.6 Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurde mit SPSS Statistics 24 durchgeführt. Die Abbildungen wurden mit EXCEL 2016 und POWERPOINT 2016 (Microsoft) erstellt. Für die Darstellung der deskriptiven Daten des Patientenkollektivs wurden Häufigkeit (absolut, relativ) Median, Interquartilenabstand (IQR) Mittelwerte sowie Standardabweichung, Reichweite und Kreuztabellen angewendet. Im nächsten Schritt wurden Korrelationen zwischen klinischen Parametern und Merkmalen der Biopsiebefunde untersucht. Unter Annahme von nicht-parametrischen, nicht-normal verteilten Daten (geprüft durch den Kolmogorov-Smirnov-Test) wurden zur Überprüfung von unterschiedlichen Tendenzen in der Merkmalsausprägung zweier oder mehr Gruppen der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Diese entsprechen den zu untersuchenden Daten am besten, da sie für nicht parametrische, nicht normal verteilte ungepaarte Daten verwendet werden dürfen. Um die Stärke des Einflusses eines oder mehrerer Merkmale zu analysieren, wurden außerdem binär logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Weiterhin wurde zur Darstellung des stochastischen Zusammenhangs von zwei bi-nominal verteilten Merkmalen in einer Kreuztabelle der Vierfelder-Test, (Chi-Quadrat-Test) verwendet. Es wurde ein (2-sided) Signifikanzniveau von 0,05 gewählt.

Im explorativen Teil der Arbeit wurde die diagnostische Relevanz von Biopsien untersucht. Zunächst wurde die Relevanz der Biopsien zur Diagnose einer Vaskulitis nach (Hellmich et al. 2007) untersucht. Es wurde dargestellt, wie viele Patienten mit allen verfügbaren Daten die Anforderungen für die Diagnose einer Vaskulitis erfüllen. Im zweiten Schritt wurde dargestellt, wie viele Patienten diese Vorgaben noch erfüllen, wenn ihr Biopsiebefund nicht einbezogen wurde. Im Vergleich der beiden Gruppen konnte dargestellt werden, bei wie vielen Patienten die Biopsie die entscheidende Information zur Diagnose einer Vaskulitis lieferte.

Ebenso wurde bei der Klassifikation der AAV verfahren. Als Klassifikationssystem wurden die ACR-Kriterien 1990 (Leavitt et al. 1990, Masi et al. 1990) und die neuen vorläufigen Kriterien der DCVAS-Gruppe von 2017 (DCVAS-Investigators 2017) verwendet. Um hier die Relevanz der Biopsie herauszuarbeiten, wurden die Patienten zunächst mit allen verfügbaren Daten klassifiziert. Im nächsten Schritt wurden die gleichen Patienten ohne Verwendung ihrer Biopsiebefunde klassifiziert. Der Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen soll darstellen, wie viele Patienten ohne eine Biopsie

falsch klassifiziert oder nicht mit Vaskulitis diagnostiziert worden wären. Um darzustellen, in welchem Maß die Biopsien für die sinnvolle Verwendung der Klassifikationssysteme notwendig sind, wurde die Sensitivität und Spezifität der ACR-Kriterien und der DCVAS-Kriterien ohne Biopsien berechnet. Außerdem wurde zur besseren Beurteilung der Sensitivität und Spezifität die negative Likelihood berechnet.

Zur Darstellung der Relevanz der Biopsien für die klinische Diagnostik wurde der EMA-Diagnosealgorithmus (Watts et al. 2007) verwendet. Die Patientengruppe, welche die entsprechenden Einschlusskriterien erfüllte, wurde durch diesen Algorithmus in GPA, EGPA oder MPA eingeteilt. Der Algorithmus wurde einmal mit allen verfügbaren Daten und einmal ohne die Biopsiebefunde angewendet. Die unterschiedliche Einteilung der Patienten mit und ohne Biopsie soll die diagnostische Relevanz der Biopsiebefunde darstellen.

6 Ergebnisse

Charakteristika der untersuchten Kohorte

Aus der Jenenser Vaskulitis-Kohorte von 451 Patienten wurden 306 Patienten mit Biopsien in die Auswertung eingeschlossen. 57 Patienten mussten aufgrund einer unsicheren Diagnose, einer Diagnoseänderung im Verlauf oder fehlenden Daten ausgeschlossen werden. 42 weitere Patienten wiesen keine Biopsie auf. Die übrigen 306 Patienten wurden in diese Arbeit aufgenommen. 270 dieser Patienten erfüllten die Empfehlungen zur Diagnose einer Vaskulitis der EULAR Gruppe. 197 Patienten erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien des EMA-Algorithmus (Watts et al. 2007).

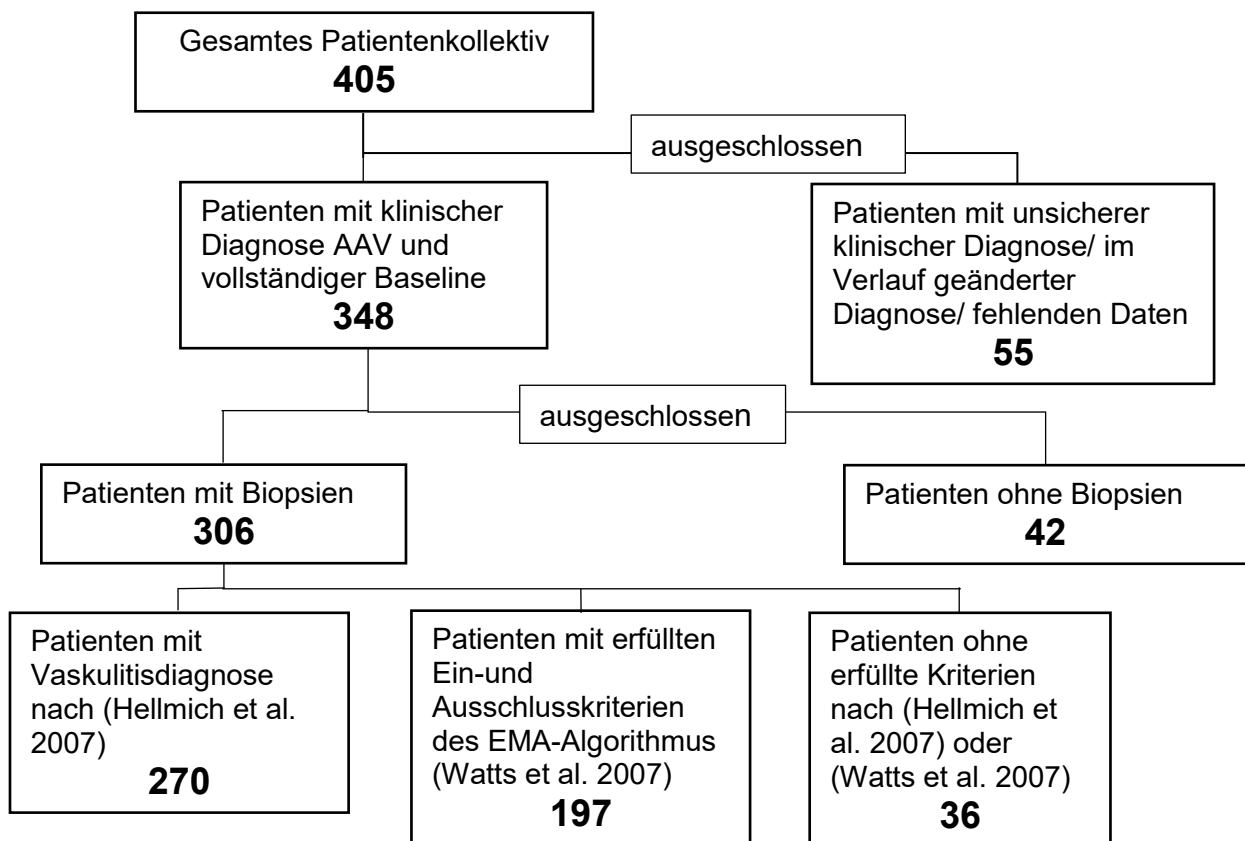


Abbildung 6: Anwendung der Einschlusskriterien auf die Jenenser Vaskulitis-Kohorte

Tabelle 2: Parameter der Jenenser Vaskulitis-Kohorte bei Erstdiagnose mit den jeweiligen p-Werten der Chi-Quadrat-Verteilung bei Fallzahlen n≥5. bzw. des Kruskal-Wallis-Test.

Parameter	Gesamt (n=306)	GPA (n=154)	EGPA (n=94)	MPA (n=58)	p-Wert
Alter (Mittelwert, Reichweite, Standardabweichung)	55,2 (8-88) 16,5	54,4 (8-85) 17,1	50,7 (22-88) 13,9	64,9 (15-84) 14,8	<0,001
Geschlecht (Männer), n (%)	147 (48,0)	75 (48,7)	44 (46,8)	28 (48,3)	0,95
Krankheitsdauer bis zur Biopsie in Tagen, Median (IQR)	107 (422) (n=282)	78 (253) (n=141)	334 (1388) (n=91)	65 (180) (n=50)	<0,001
Unter Therapie bei Biopsieentnahme, n (%)	42 (13,7)	22 (14,3)	5 (16,0)	5 (8,6)	0,062
ACR-Kriterien 1990 erfüllt, n (%)	164 (66,2)	101 (65,6)	63 (67,0)		0,826
Vaskulitisiagnose nach (Hellmich et al. 2007), n (%)	270 (88,2)	150 (97,4)	62 (65,9)	58 (100,0)	<0,001
c-ANCA positiv, n (%)	150 (49,0)	132 (85,7)	8 (8,5)	10 (17,2)	<0,001
p-ANCA positiv, n (%)	72 (23,5)	12 (7,9)	12 (12,8)	48 (82,8)	<0,001
Disease extent index, Median (Reichweite) IQR	6 (0-14) 4	6 (0-14) 4	6 (0-14) 4	4 (0-10) 4	<0,001
Anzahl beteiligter Organsysteme, Median (Reichweite) IQR	3 (0-7) 2	3 (1-7) 2	3 (0-7) 2	2 (1-4) 1	<0,001
BVAS, Median (Reichweite) IQR	16 (0-40) 11	18 (4-40) 10	12 (0-39) 11	15 (0-30) 7	<0,001
Organsystembeteiligung:					
Allgemeinsymptome, n (%)	183 (59,8)	99 (64,3)	49 (52,2)	35 (60,3)	0,165
Haut-Beteiligung, n (%)	54 (17,6)	29 (18,8)	23 (24,4)	2 (3,4)	
Augen/Schleimhaut-Beteiligung, n (%)	52 (17,0)	39 (25,3)	10 (10,6)	3 (5,2)	
HNO-Beteiligung, n (%)	181 (59,2)	102 (66,2)	73 (77,7)	6 (10,3)	<0,001
Lungenbeteiligung, n (%)	168 (54,9)	89 (57,8)	56 (59,6)	23 (39,7)	0,033
Kardiovaskuläre Beteiligung, n (%)	40 (13,1)	9 (5,8)	27 (28,7)	4 (6,9)	
Gastrointestinale Beteiligung, n (%)	13 (4,2)	7 (4,5)	4 (4,2)	2 (3,4)	
Nierenbeteiligung, n (%)	173 (56,5)	109(70,8)	11 (11,7)	53 (91,4)	<0,001
Nervensystem-Beteiligung, n (%)	73 (23,8)	33 (21,4)	31 (33,0)	9 (15,5)	0,030
CRP-Wert (mg/l), Median (IQR)	49,0 (114,0) n=284	80,0 (127,7) n=143	8,7 (65,6) n=86	41,0 (149,7) n=55	<0,001
Leukozytenwert (10 ⁹ /l), Median (IQR)	11,0 (6,2) n=279	11,4 (5,6) n=141	10,6 (6,5) n=84	9,8 (6,9) n=54	0,174
BSG-Wert (mm/h), Median (IQR)	48 (66) n=196	71 (51) n=99	20 (30) n=72	72 (52) n=25	<0,001

Alle Laborparameter, Scores und Organbeteiligungen wurden zum Erstdiagnosezeitpunkt der Patienten erhoben. Bei der Verteilung der Merkmale wie Geschlecht, Erfüllung der ACR-Kriterien und Therapiestatus bei Biopsieentnahme gab es über die drei Erkrankungen GPA, EGPA und MPA keine signifikanten Unterschiede. Andere Merkmalsausprägungen unterscheiden sich jedoch signifikant zwischen den drei verschiedenen Diagnosen, beispielsweise die Altersverteilung, der ANCA-Status, der BVAS sowie CRP und BSG-Wert.

6.1 Deskriptive Analyse histologischer Befunde

6.1.1 Überblick über die erhobenen Biopsiebefunde

Bei den 306 Patienten wurden 451 Biopsien (Reichweite: Biopsie pro Patient 1-3) entnommen. Biopsiert wurden vor allem die Niere, die Lunge und der HNO-Trakt.

Tabelle 3: Anzahl der Biopsien pro Organsystem in Absolutzahlen und Prozentanteil aller Biopsien

Biopsieentnahmestelle	Anzahl an Biopsien
A.temporalis, n (%)	1 (0,2)
Gehirn, n (%)	1 (0,2)
Endomyokard, n (%)	16 (3,5)
HNO-Trakt, n (%)	98 (21,7)
Orbita, n (%)	4 (0,9)
Gastrointestinal, n (%)	8 (1,8)
Hoden, n (%)	1 (0,2)
Niere, n (%)	168 (37,3)
Leber, n (%)	2 (0,4)
Lunge, n (%)	103 (22,8)
Lymphknoten, n (%)	2 (0,4)
Muskel, n (%)	4 (0,9)
Nerv, n (%)	7 (1,6)
Prostata, n (%)	1 (0,2)
Haut, n (%)	35 (7,8)
Gesamtergebnis	451 (100)

6.1.2 Darstellung der extrarenalen Biopsiebefunde

Insgesamt wurden von 185 Patienten 283 extrarenale Biopsien entnommen. 102 Patienten erhielten eine extrarenale Biopsie, 68 zwei extrarenale Biopsien und 15 Patienten erhielten drei extrarenale Biopsien

6.1.2.1 Charakteristika der Biopsien

Da mehreren Patienten mehr als eine Biopsie entnommen wurde, erfolgt die Darstellung der verschiedenen Merkmale einmal pro Biopsie und einmal pro Patient. Zunächst erfolgt die Darstellung aller Biopsien, wobei die Biopsien mit einer Fallzahl von 4 oder größer einzeln dargestellt werden (Lunge, HNO, Haut, Endomyokard, Gastrointestinal, Nerv, Muskulatur, Orbita). Weitere Biopsien wurden aus der A. temporalis (n=1), dem zentralen Nervensystem (n=1), dem Hoden (n=1), der Leber

(n=2), den Lymphknoten (n=2) und der Prostata (n=1) entnommen. Von diesen Biopsien war lediglich eine Leberbiopsie eines EGPA-Patienten als typisch eingeteilt worden. Eine statistische Untersuchung erfolgte aufgrund der geringen Fallzahlen nicht.

Merkmale aller Biopsien sowie Einzeldarstellung der Biopsien mit Fallzahl ≥ 4

Organ		Alle	Lunge	HNO	Haut	Endomyokard	Gastrointestinal	Nerv	Muskel
Biopsien		283	103	98	35	16	8	7	4
n (%)	GPA	132 (47)	40 (39)	65 (66)	14 (40)	1 (6)	3 (37)	1 (14)	0
	EGPA	135 (48)	56 (54)	30 (31)	17 (49)	15 (94)	5 (63)	5 (72)	4
	MPA	16 (5)	7 (7)	3 (3)	4 (11)	0	0	1 (14)	0
Befundes	Vollständiger Originalbefund	188	76	63	18	8	6	4	4
	aus Datenbank	22	5	11	2	3	0	1	0
	unvollständiger Befund ¹	28	5	9	6	4	1	1	0
	nur pathologische Diagnose	45	17	15	9	1	1	1	0
Therapiestatus	ohne immunsuppressive Therapie	217	80	81	25	10	6	5	3
	mit immunsuppressiver Therapie	66	23	17	10	6	2	2	1
Biopsien in cm ² , Median (IQR)		1,08 (2,5) n=67	13,50 (25,5), n=9 ²	1,50 (2,4) n=36	0,27 (2,9) n=12	0,01 (n=1)	40 (n=1)	0,3 (n=1)	1,25 (2,9) n=4
Biopsien pro Organ, Median (IQR)		5 (3) n=42	5 (4) n=36			5 n=1	8 n=3		
Pathologie, n (%)	Granulomatöse Entzündung	39 (14)	14 (14)	16 (16)	4 (11)	0	1 (13)	1 (14)	0
	Vaskulitis	54 (1)	14 (14)	19 (19)	15 (43)	0	2 (25)	1 (14)	2 (50)
	Nekrose	55 (19)	19 (18)	24 (24)	2 (6)	2 (13)	1 (13)	1 (14)	2 (50)
	mehrkernige Riesenzellen	20 (7)	9 (9)	11 (11)	0	0	0	0	0
	unspezifische Entzündung	182 (64)	74 (72)	71 (72)	18 (51)	5 (31)	2 (25)	1 (14)	1 (25)
	Normalbefund	30 (11)	4 (4)	8 (8)	3 (9)	3 (19)	3 (3)	4 (57)	1 (25)
	Eosinophilie	100 (35)	41 (40)	37 (38)	14 (40)	5 (31)	3 (38)	0	1 (25)

Die Diagnose sowie Befundzusammenfassung im Arztbrief

Resektionen

6.1.2.2 Charakteristika der Biopsien pro Patient

Abbildung 5: Merkmale aller Patienten mit extrarenalen Biopsien sowie Einzeldarstellung der Biopsien mit Fallzahl ≥ 4

		Biopsiertes Organ (Anzahl Biopsien)								
		Alle	Lunge	HNO	Haut	Endomyokard	Gastrointestinal	Nerv	Muskel	Orbit
Patientencharakteristika		185	97	77	34	15	8	7	4	4
Diagnose, n (%)	GPA	85 (46)	36 (37)	51 (66)	14 (41)	1 (7)	3 (38)	1 (14)	0	3 (75)
	EGPA	89 (48)	54 (56)	23 (30)	16 (47)	14 (93)	5 (63)	5 (71)	4 (100)	1 (25)
	MPA	11 (6)	7 (7)	3 (4)	4 (12)	0	0	1 (14)	0	0
Kulitisdiagnose nach Hellmich et al. (7), n (%)	erfüllt	150 (81)	74 (76)	63 (82)	31 (91)	9 (60)	7 (88)	7 (100)	4 (100)	3 (75)
	nicht erfüllt	35 (19)	23 (24)	14 (18)	4 (12)	6 (40)	1 (13)	0	0	1 (25)
R-Kriterien, n (%)	erfüllt	105 (70)	49 (6)	40 (63)	19 (61)	8 (89)	6 (86)	5 (71)	4 (100)	1 (25)
	nicht erfüllt	45 (30)	18 (24)	20 (32)	7 (23)	1 (11)	1 (14)	1 (14)	0	3 (25)
Zuteilung der Biopsien GPA, n (%)	typisch	12 (14)	3 (8)	10 (20)	1 (7)	0	1 (33)	0	0	0
	kompatibel	15 (18)	3 (8)	10 (20)	1 (7)	0	0	1 (100)	0	0
	untypisch	58 (68)	30 (83)	33 (65)	11 (79)	1 (100)	2 (67)	0	0	3 (100)
Zuteilung der Biopsie EGPA, n (%)	typisch	8 (9)	6 (11)	0	1 (6)	0	0	0	1 (25)	0
	kompatibel	21 (24)	10 (19)	2 (9)	4 (25)	1 (7)	0	0	1 (25)	1 (100)
	untypisch	60 (67)	38 (70)	21 (91)	11 (69)	13 (93)	5 (100)	5 (100)	2 (50)	0
SAS-Score, Median (Reichweite)		13 (0-40)	13 (0-34)	12 (2-40)	18 (3-40)	22 (14-32)	28,5 (16-40)	17 (8-30)	13 (9-17)	8,5 (5-12)
Entzündungswerte, Median (Reichweite)	BSG (mm/h)	38 (2-147) n=138	33 (2-147) n=73	38 (2-136) n=59	39 (3-137) n=27	33 (8-90) n=13	34 (11-100) n=5	36 (1-104) n=6	19 (14-25) n=2	9 (5-14) n=4
	CRP (mg/l)	32 (1-404) n=169	36 (1-404) n=88	17 (1-270) n=72	27 (1-346) n=31	86 (5-186) n=15	29 (1-238) n=8	8,5 (2-162) n=7	47,1 (5-186) n=3	5,2 (4-10) n=3
	Leukozyten ($10^9/l$)	11 (4-47) n=163	11 (4-47) n=87	10 (4-23) n=70	13 (4-23) n=29	12 (5-47) n=15	11 (4-19) n=8	12 (7-21) n=6	21 (15-26) n=2	7 (7-10) n=3
CA-positiv, n (%)		103 (56)	48 (49,5)	48 (62,3)	21 (61,8)	3 (20)	4 (50)	3 (42,9)	1 (25)	1 (25)

Eine Mehrfachnennung der Patienten ist bei der Einteilung der Biopsien möglich, beispielweise wenn ein Patient einen typischen Befund sowohl im Gastrointestinaltrakt als auch im HNO-Trakt aufweist.

6.1.2.3 Charakteristika der Biopsien pro Organ

Einige in den Tabellen nicht dargestellten Charakteristika der Biopsien werden hier pro Organsystem dargestellt.

Befunde der Lungen-Biopsien

Speziell für die Lungen-Biopsien wurden außer den Kriterien für eine typische Biopsie noch weitere, häufig vorkommende Merkmale erhoben. So weisen 24,7% (n=24) der Patienten mit Lungen-Biopsie eine Fibrose oder Vernarbung der Lunge auf, bei 10,3% (n=10) finden sich Hämosiderophagen in der Biopsie und bei 6,2% (n=6) der Patienten liegen Ulcera oder Erosionen vor.

Befunde der HNO-Biopsien

Am häufigsten wurden die Biopsien aus der Nasenschleimhaut (n=24; 24,5%), aus den Siebbeinzellen (n=19; 19,4%) und aus der Nasenscheidewand (n=15; 15,3%) entnommen. Neben den oben dargestellten typischen Merkmalen wurden in der HNO-Biopsie noch weitere Merkmale untersucht. Bei 15,3% (n=15) aller Biopsien fanden sich Vernarbungen oder Fibrose, bei 9,2% (n=9) wurden Ulcera oder Erosionen festgestellt und bei 3,1% (n=3) fanden sich fibrosierte Gefäßwände. 86,9% (n=20) der Biopsien von EGPA-Patienten weisen eine Eosinophilie auf. Es wurde zusätzlich untersucht, bei wie vielen Patienten sowohl eine Vaskulitis, als auch eine Eosinophilie vorliegt. Es finden sich 6 Patienten mit Eosinophilie und Vaskulitis in den Biopsien, jedoch sind 5 davon Patienten mit diagnostizierter GPA.

Befunde der Haut-Biopsien

Es wurden verschiedene weitere Merkmale dokumentiert. 14,3% (n=5) der Patienten mit Haut-Biopsie weisen Ulcera oder Erosionen der Haut auf, bei 5,7% (n=2) finden sich Fibrose oder Vernarbungen in der Biopsie, bei einem Patienten fand sich ein eosinophiles Granulom.

Befunde der Endomyokard-Biopsien

Das dominierende pathologische Merkmal der Endomyokard-Biopsien war die Fibrose, welche bei 66,6% (n=10) der Patienten auftrat. Weitere Merkmale waren Eosinophilie, welche bei 5 Patienten auftrat und entzündliche Infiltrate, welche ebenfalls bei 5 Patienten auftraten.

6.1.2.4 Charakteristika der Patienten pro biopiertem Organsystem

Hier soll die organspezifische Symptomatik von Patienten mit Biopsien eines bestimmten Organsystems dargestellt werden.

Klinische Charakteristika der Patienten mit Lungenbiopsien (n=97)

Zur Veranschaulichung der klinischen Ausprägung der Lungenbeteiligung sollen die unterschiedlichen Formen dargestellt werden. Am häufigsten sind das Asthma (n=49, 50,5%), die Infiltrate im Röntgenbild (n=45, 46,4%) und eine respiratorische Insuffizienz bei auffälliger Blutgasmessung (n=31, 32,0%). Seltener waren Knötchen/Hohlräume (n=25, 25,5%), Pleuraerguss (n=19, 19,6%), Hämorrhagie (n=18, 18,6%), pulmonale Granulome (n=13, 13,4%), Fibrose (n=11, 11,3%), Giemen (n=11, 11,3%), Lungenversagen (n=6, 6,2%), endobronchiale Beteiligung (n=3, 3,1%) und Bronchialstenose (n=1, 1,0%).

Klinische Charakteristika der Patienten mit HNO-Biopsien (n=77)

Als klinische Manifestation der HNO-Beteiligung finden sich vor allem blutiger nasaler Ausfluss, Krusten, Ulzerationen oder Granulome der Nase (n=61; 79,2%), sowie Sinusitis (n=52; 67,5%), Otitis media (n=19; 24,7%) und konduktiver Hörverlust (n=16; 20,8%).

Klinische Charakteristika der Patienten mit Haut-Biopsien (n=34)

Als klinische Manifestation der Kleingefäß-Vaskulitis zeigten die Patienten Hautvaskulitis (n=17; 50%), Purpura (n=11; 32,4%) und Ulcera (n=6; 17,6%). Hautinfarkt und Gangrän wurden nur bei jeweils einem Patienten gefunden.

Klinische Charakteristika der Patienten mit Endomyokard-Biopsien (n=15)

Klinisch zeigen sich folgende Formen der Herzbeteiligung: abnormale Echokardiographie (n=14; 93,3%), neu aufgetretene Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie (n=10; 66,6%), Perikarditis (n=8; 53,3%) und abnormales Kardio-

MRT (n=8; 53,3%). Seltener Manifestationen waren der ischämische Herzschmerz (n=2, 13,3%), die neue Klappeninsuffizienz (n=4, 26,6%) und ein neu aufgetretener Myokardinfarkt (n=4, 26,6%).

Klinische Charakteristika der Patienten mit gastrointestinalen Biopsien (n=8)

Die Manifestationen der ANCA-Vaskulitis im Gastrointestinaltrakt waren: Kolitis (n=3, 37,5%), akute Pankreatitis (n=3, 37,5%), Darminfarkt (n=3, 37,5%), blutige Diarrhö (n=3, 37,5%), ischämische Bauchschmerzen (n=2, 25%).

Klinische Charakteristika der Patienten mit Biopsien des peripheren Nervensystems (n=7)

Die klinischen Merkmale der Patienten waren die periphere Polyneuropathie (n=5, 71,4%) und die Mononeuritis multiplex (n=2, 28,6%). Ein Patient wies außerdem eine Rückenmarksschädigung auf (n=1, 14,3%).

Klinische Charakteristika der Patienten mit Biopsien der Muskulatur (n=4)

Zwei der vier Patienten wiesen Myopathien auf (n=2, 50%). Ein dritter Patient hatte einen thromboembolischen Verschluss einer den M. gluteus maximus versorgenden Arterie mit neuropathisch nachzuweisender ischämischer Rhabdomyolyse (n=1, 25%). Bei dem vierten Patienten, welcher eine unauffällige Biopsie aufweist, ist die Indikation unklar.

6.1.2.5 Typische histologische Merkmale

Vaskulitis

Am häufigsten findet sich die Vaskulitis in den Muskelbiopsien, bei jedoch sehr geringer gesamter Anzahl an Muskelbiopsien. Auffälliger ist der hohe prozentuale Anteil bei den Hautbiopsien, hier findet sich in 15 von 35 Befunden eine histologische Vaskulitis.

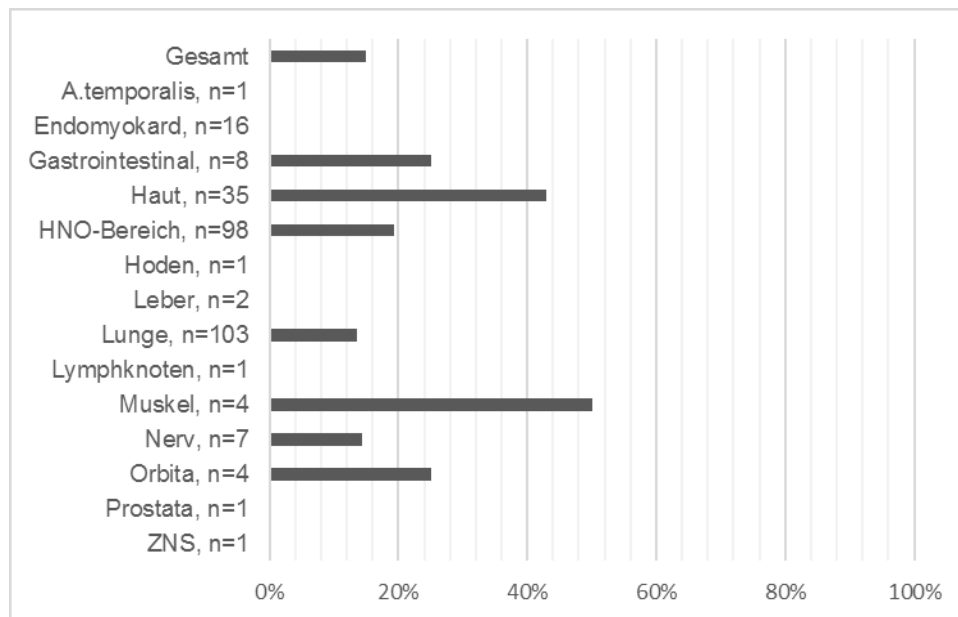


Abbildung 7: Prozentuales Vorkommen der Vaskulitis in den einzelnen Organsystemen

Granulomatöse Entzündung

Der Prozentanteil der Prostata, des Orbitabereichs und der Leber kann wegen der geringen Fallzahlen nicht verwendet werden. Den höchsten prozentualen Anteil an granulomatöser Entzündung hat demnach der HNO-Trakt, hier wurden bei 16,3% granulomatöse Entzündungen gefunden. 75% davon wurden im Nasenbereich (Nasenschleimhaut, Nasenscheidewand, Nasennebenhöhle) gefunden.

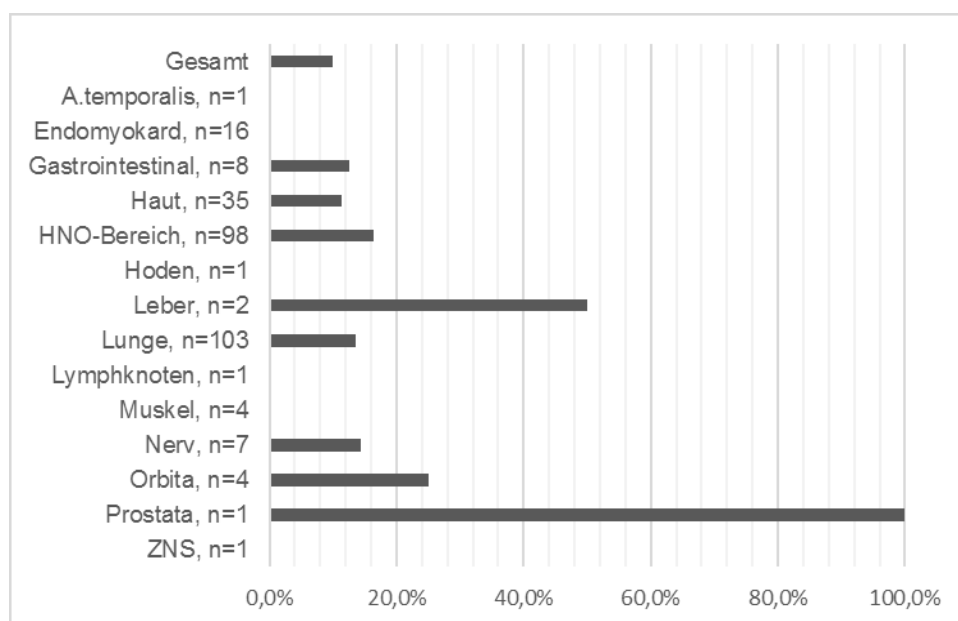


Abbildung 8: Prozentuales Vorkommen der granulomatösen Entzündung in den einzelnen Organsystemen

Nekrose

Lässt man die Organe mit sehr geringen Fallzahlen wie Gehirn, Leber, Hoden und Muskel außen vor, findet sich die Nekrose vor allem im HNO-Trakt und in der Lunge.

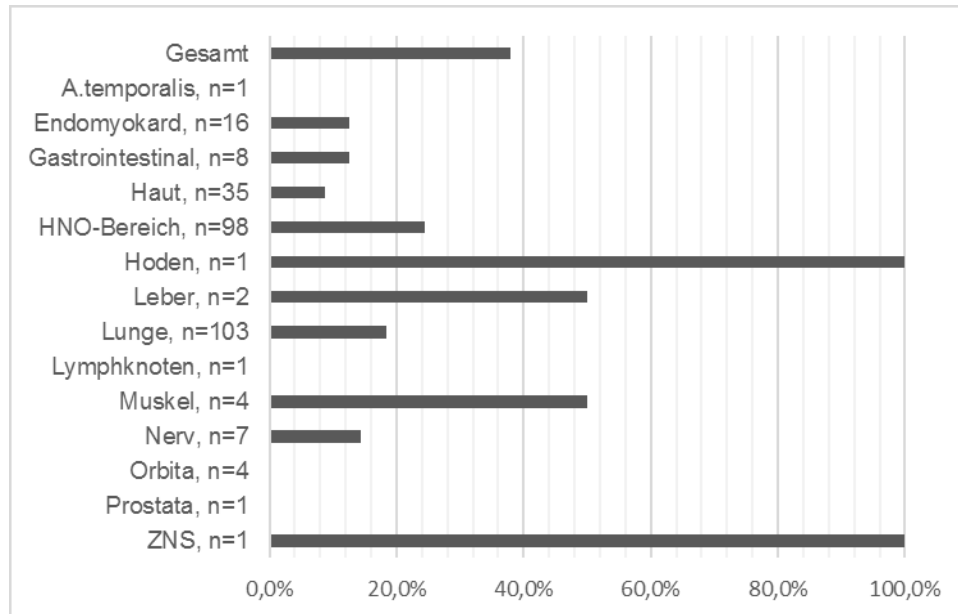


Abbildung 9: Prozentuales Vorkommen der Nekrose in den einzelnen Organsystemen

Mehrkernige Riesenzellen

Mehrkernige Riesenzellen finden sich im HNO-Trakt (11,2%) und in der Lunge (8,7%).

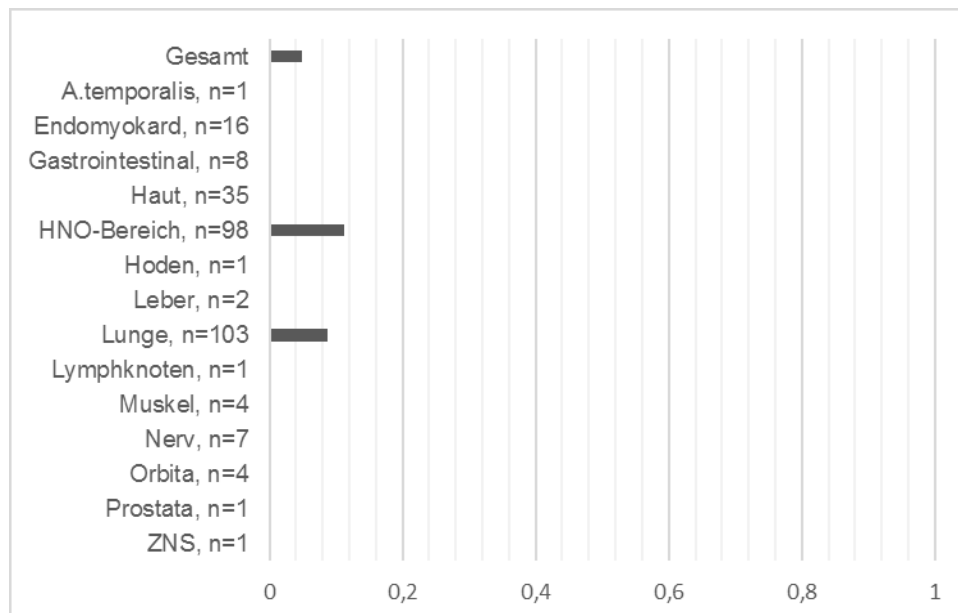


Abbildung 10: Prozentuales Vorkommen der mehrkernigen Riesenzellen in den einzelnen Organsystemen

Normalbefunde

Ein Normalbefund wird hier definiert als Befund, welcher keine pathologische Veränderungen aufweist. Unter pathologische Veränderungen zählen in diesem Fall auch vorliegende Entzündungen, Vernarbungen und Fibrose, obwohl diese nicht typisch für eine Vaskulitis sind. Unter den häufig biopsierten Organen ist bei der Lunge der Anteil an Normalbefunden am geringsten. Auffällig ist der hohe Wert an Normalbefunden im Gastrointestinaltrakt, obwohl bei diesem nur Biopsiebefunde von Patienten untersucht wurden, bei denen eine gastrointestinale Beteiligung im BVAS vorliegt.

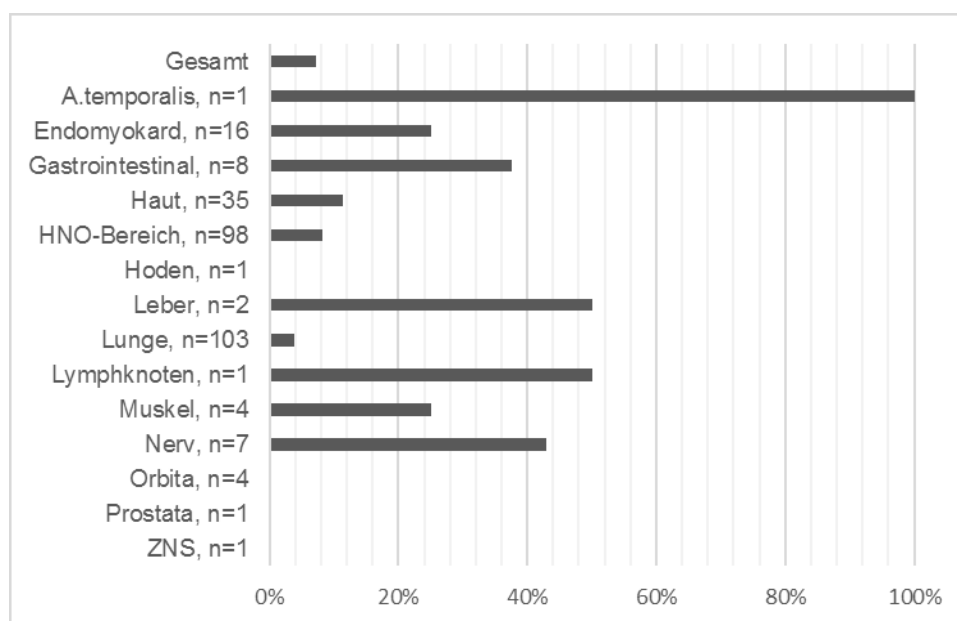


Abbildung 11: Prozentuales Vorkommen eines Normalbefundes bei den einzelnen Organsystemen

6.1.2.6 Klassifikation der Biopsien nach Maguchi

Biopsien von GPA-Patienten

Vernachlässigt man die Organe mit Fallzahlen unter 10, zeigt sich, dass vor allem im HNO-Trakt auffällige Biopsien gefunden wurden.

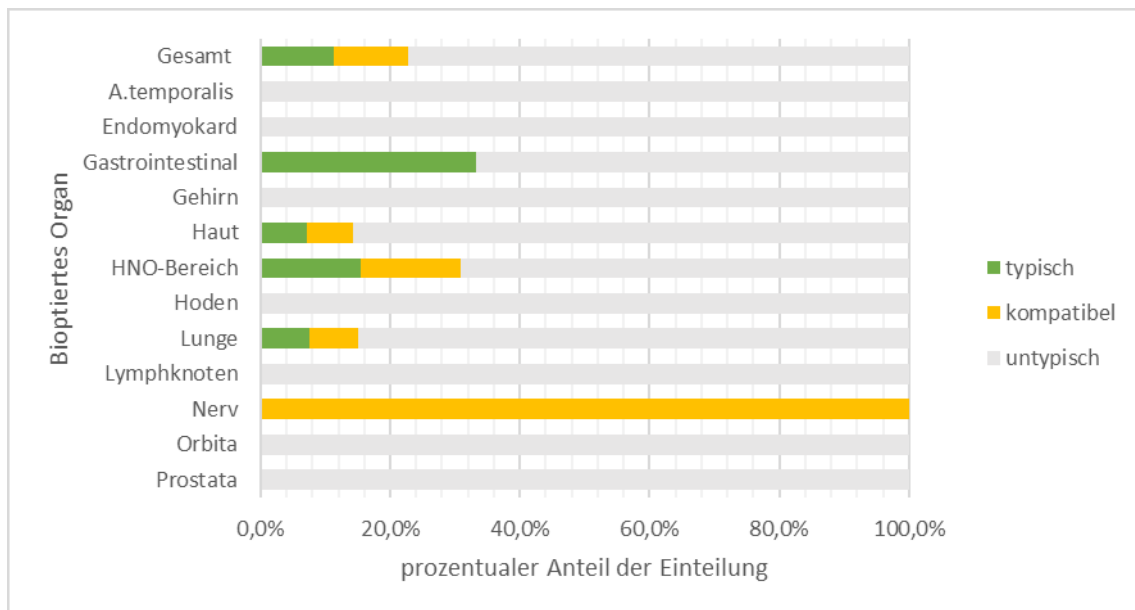


Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Einteilung nach (Maguchi et al. 2001) in den einzelnen Organen bei GPA-Biopsien.

Beschreibung der typischen Biopsiefunde

12 Patienten wiesen mindestens eine typische Biopsie auf, bei einem Patienten wurden zwei typischen Biopsien gefunden (zweimal im HNO-Trakt) und bei einem weiteren Patienten sogar drei typische Biopsien (HNO-Trakt, Gastrointestinaltrakt, Haut). Am häufigsten sind die typischen Biopsien im HNO-Trakt, mit 67% in deutlichem Abstand zu den Lungenbiopsien, welche 20 % der typischen Biopsien ausmachen. Einer dieser Patienten weist zusätzlich eine kompatible Biopsie auf.

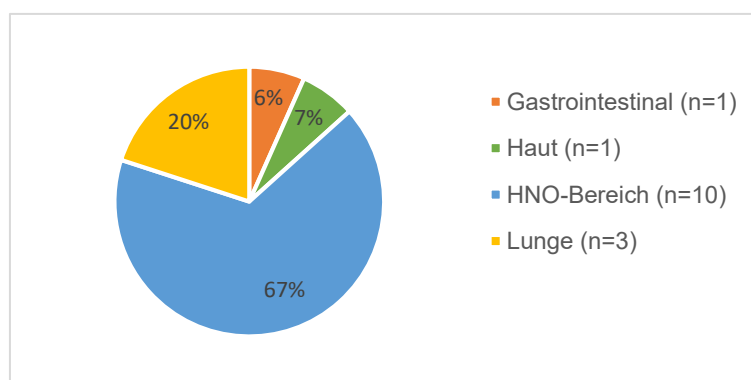


Abbildung 13: Verteilung der typischen Biopsie bei GPA-Patienten

Behandlungsstatus der typischen Biopsien: Drei, dem HNO-Trakt entnommen auffällige Biopsien, stammen von bereits behandelten Patienten. Zwei der Biopsien stammen von einem Patienten, welcher zwei typische HNO-Biopsien aufweist. Die

dritte Biopsie stammt von einem Patienten, welcher zusätzlich eine HNO-Biopsie vor der Behandlung besitzt, die jedoch untypisch ist.

Beschreibung der kompatiblen Biopsiebefunde

13 Patienten hatten mindestens eine kompatible Biopsie, zwei Patienten wiesen in zwei Biopsien eine kompatible Einteilung auf. Am häufigsten kommen kompatible Biopsien im HNO-Trakt vor, sie machen 67% aller kompatiblen Biopsien aus. Am zweithäufigsten finden sich die kompatiblen Biopsien in der Lunge.

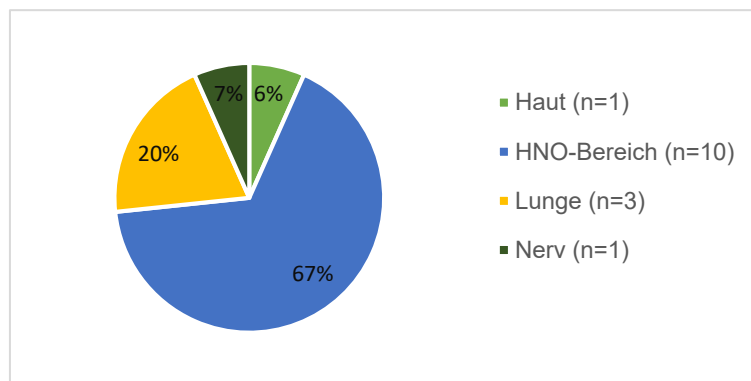


Abbildung 14: Verteilung der kompatiblen Biopsie bei GPA-Patienten.

Behandlungsstatus der kompatiblen Biopsien: Nur eine kompatible HNO-Biopsie stammt von einem bereits behandelten Patienten.

Biopsien von Patienten mit EGPA

Für EGPA wird, wie im Methodenteil schon erklärt, die Eosinophilie zu den vier Kriterien von Maguchi hinzugefügt. Vernachlässigt man die Organe mit Fallzahlen unter 10, so zeigt sich, dass bei EGPA-Patienten vor allem in Biopsien der Haut und der Lunge auffällige Befunde gefunden wurden.

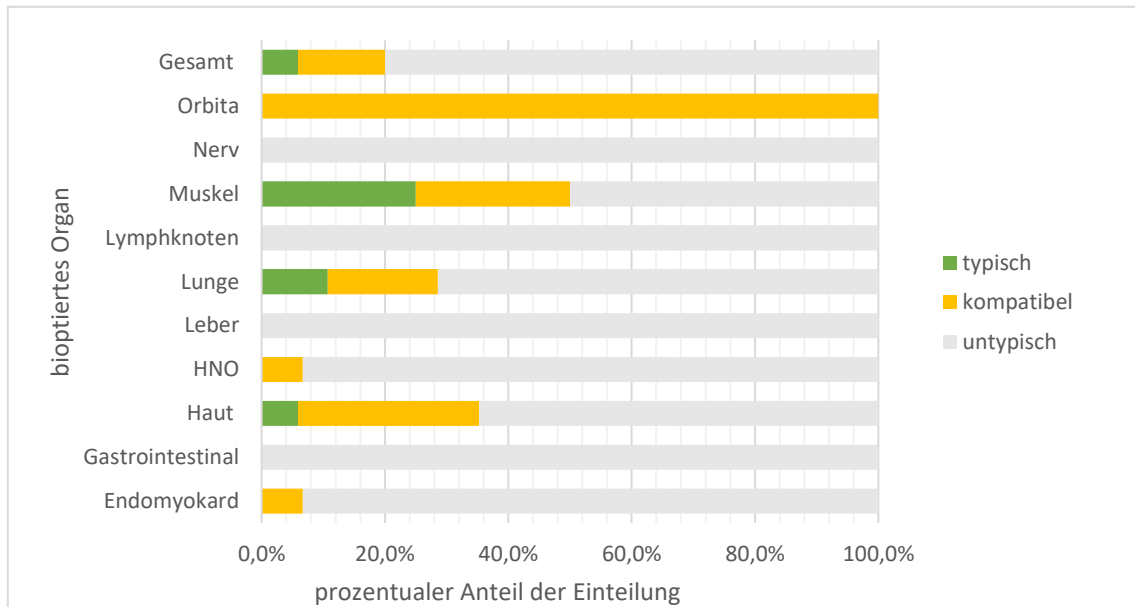


Abbildung 15: Prozentualer Anteil der modifizierten Einteilung nach Maguchi in den einzelnen Organen bei EGPA-Biopsien

Beschreibung der typischen Biopsiebefunde

Kein EGPA-Patient weist mehr als eine typische Biopsie auf. Zu 75 % stammen die typischen Biopsiebefunde aus der Lunge. Aufgrund der geringen Zahl an typischen Befunden ist dies jedoch nicht wegweisend. Insgesamt wurden nur 8 typische Befunde festgestellt.

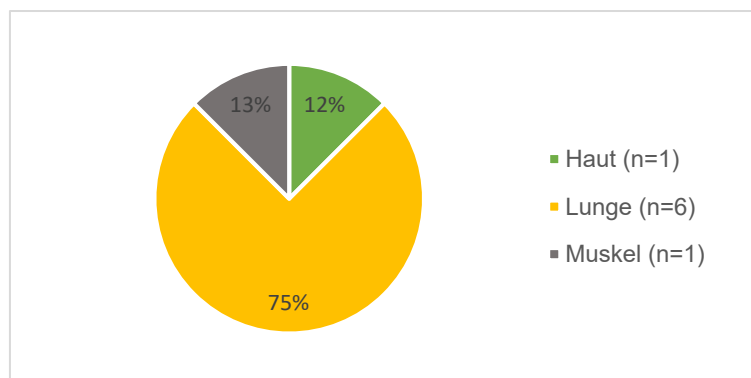


Abbildung 16: Verteilung der typischen Biopsien bei EGPA-Patienten

Behandlungsstatus der typischen Biopsien: Alle Biopsien mit typischem Befund wurden Patienten vor Therapiebeginn entnommen.

Beschreibung der kompatiblen Biopsiebefunde

Kein EGPA-Patient weist mehr als eine kompatible Biopsie auf, insgesamt 19 Patienten haben eine kompatible Biopsie. Am häufigsten kompatibel sind bei den EGPA-Patienten die Lungenbiopsien mit 53%, am zweit häufigsten finden sich kompatible Biopsien in den Haut-Biopsien.

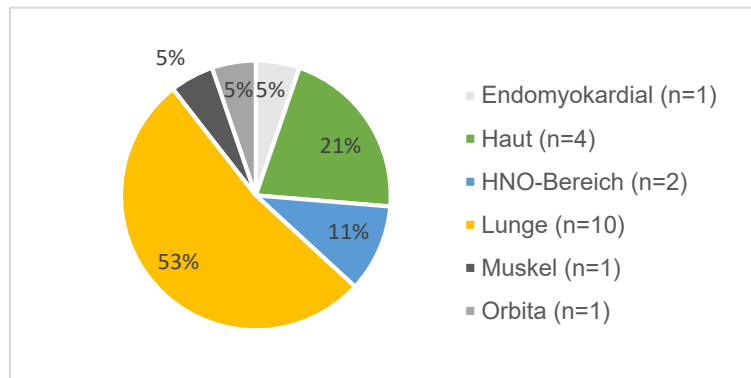


Abbildung 17: Verteilung der kompatiblen Biopsien bei EGPA-Patienten

Behandlungsstatus der kompatiblen Biopsien: Ein Patient mit einer kompatiblen Lungenbiopsie war zum Zeitpunkt der Biopsie bereits unter Therapie.

Biopsien von Patienten mit MPA

MPA-Patienten wurden zu 77,5% an der Niere biopsiert, eine Einstufung nach dem Schema für GPA und EGPA erscheint hier nicht sinnvoll.

Tabelle 6: Anzahl der biopsierten Organsysteme bei MPA-Patienten

Organ	Anzahl der Biopsien	in Prozent
Haut	4	5,6
HNO-Trakt	3	4,2
Leber	1	1,4
Lunge	7	9,9
Nerv	1	1,4
Niere	55	77,5
Gesamt	71	100

Vergleich der extrarenalen Biopsiebefunde bei Patienten mit zwei oder mehr Biopsien

GPA-Patienten

9 Patienten mit einem auffälligen Biopsiebefund hatten Biopsiebefunde aus 2 oder 3 verschiedenen Organen. Bei jedem dieser Patienten wurde eine HNO-Biopsie durchgeführt, die weitere Verteilung wird in einer Tabelle dargestellt.

Tabelle 7: Auffällige Befunde bei GPA-Patienten mit multiplen Organbiopsien:

Patient	Biopsierte Organe	Auffällige Biopsien
Patient 1	HNO-Trakt und Lunge	HNO-Trakt
Patient 2	HNO-Trakt und Lunge	HNO-Trakt
Patient 3	HNO-Trakt und Lunge	HNO-Trakt
Patient 4	HNO-Trakt und Lunge	Lunge
Patient 5	HNO-Trakt und Lunge	HNO-Trakt und Lunge
Patient 6	HNO-Trakt, Lunge und Nerv	Lunge und Nerv
Patient 7	HNO-Trakt, Gastrointestinal und Haut	HNO-Trakt, Gastrointestinal und Haut
Patient 8	HNO-Trakt und Lymphknoten	HNO-Trakt
Patient 9	HNO-Trakt und Haut	Haut

In 44% der Fälle war nur die HNO-Biopsie auffällig, in 22% die HNO-Biopsie und mindestens ein anderes Organ, in 33% nur andere Organe. Bei Patienten mit Biopsien aus verschiedenen Organen war also zu 66% die HNO-Biopsie auffällig.

EGPA-Patienten

10 Patienten mit einem auffälligen Biopsiebefund hatten Biopsien aus zwei oder mehr verschiedenen Organen.

Tabelle 8: Auffällige Befunde bei EGPA-Patienten mit multiplen Organbiopsien

Patient	Biopsierte Organe	Auffällige Biopsien
Patient 1	HNO-Trakt und Lunge	Lunge
Patient 2	HNO-Trakt und Nerv	HNO-Trakt
Patient 3	Herz, Lunge	Lunge
Patient 4	Herz, Lunge	Lunge
Patient 5	Herz, Haut	Haut
Patient 6	HNO-Trakt, Orbita-Bereich	Orbita-Bereich
Patient 7	Herz, Haut	Haut
Patient 8	Herz, Muskel	Muskel
Patient 9	Gastrointestinal, Haut	Haut
Patient 10	Lunge, Haut	Haut

Es war immer nur ein Befund von zweien auffällig. Am häufigsten waren dies Haut- (40%) und Lungenbefunde (30%).

6.1.3 Darstellung der renalen Biopsiebefunde

168 Patienten erhielten mindestens eine Nierenbiopsie. Die Rebiopsien der Niere im Verlauf der Erkrankung werden hier nicht beschrieben. In der Niere treten die ANCA assoziierten Vaskulitiden meist als pauci-immune nekrotisierende Glomerulonephritis auf (Holl-Ulrich 2010). Eine Einteilung in untypisch/ kompatibel/ typisch wurde anhand dieser Merkmale definiert und im Methodenteil dargestellt. Insgesamt 73,2% (n=123) der Patienten haben entweder eine typische oder eine kompatible Biopsie. Weitere, nicht in der Tabelle dargestellte, häufig beschriebene Merkmale sollen hier noch kurz dargestellt werden. Ein chronischer tubulärer Schaden lag bei 72,0% (n=121) der Patienten vor. Der durchschnittliche Grad der Nierenschädigung beträgt 34,8% (n=93). Weiterhin wurde bei 32,1% (n=54) eine interstitielle Fibrose der Niere festgestellt, welche ebenfalls auf eine chronische Schädigung der Niere hinweist. Außerdem wurden bei 4,2% (n=7) ein Nachweis von Immunglobulin A (IgA) Ablagerungen beschrieben, was auf eine überlappende IgA-Nephritis hinweisen könnte. Klinisch wiesen die meisten Patienten eine Hämaturie und eine Proteinurie auf, außerdem fand sich bei den meisten Patienten einen Kreatinin-Wert über 125µmol/L.

Tabelle 9: Renale Manifestationen der ANCA-Vaskulitis bei Patienten mit Nierenbiopsie

Renale Manifestation	Anzahl der Patienten	Prozentanteil am Gesamtkollektiv
Hypertonie	11	6,5%
Proteinurie>1+	126	75,0%
Hämaturie >=10 Red Blood Cells Per High-Power Field	147	87,5%
Kreatinin 125µmol/L-249µmol/L	33	19,6%
Kreatinin 250µmol/L-499µmol/L	47	28,0%
Kreatinin>=500µmol/l	26	15,5%
Kreatininanstieg um 30%	20	11,9%

Tabelle 10: Renale Biopsiebefunde

Charakteristika der Biopsien /Patienten		gesamt	GPA	MPA	EGPA
Anzahl an Biopsien		168	106	55	7
Art des Befundes	Vollständiger Originalbefund	111	67	38	6
	aus Datenbank	34	25	8	1
	unvollständiger Befund	13	7	6	0
	nur pathologische Diagnose	10	7	3	0
Behandlungsstatus	unbehandelt	151	92	52	7
	behandelt	17	14	3	0
Durchschnittliche Anzahl an Glomeruli (Median)		11	10	12	16
Typische Merkmale	Vaskulitis	14	7	5	2
	pauci-immun	22	15	7	0
	Nekrose	116	72	40	4
	Glomerulonephritis	132	82	46	4
Vaskulitis Diagnose nach (Hellmich et al. 2007)	erfüllt	167	106	55	6
	nicht erfüllt	1	0	0	1
ACR-Kriterien	erfüllt	83	76	-	6
	nicht erfüllt	30	30	-	1
Einteilung der Biopsie	typisch	24	15	7	2
	kompatibel	99	61	36	2
	untypisch	45	30	12	3
Mittelwert BVAS Subscore Niere		10,9 (n=156)	20,3	16,4	25,3
Chronic kidney disease (CKD) Stadium nach Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO) >2 n (%)		80 (48)	43 (41)	34 (64)	3 (43%)

6.2 Explorative Analyse histologischer Befunde

6.2.1 Explorative Analyse extrarenaler Befunde

Nun wird anhand der bereits erwähnten Einteilung der Biopsien nach Maguchi die Klinik der jeweiligen Patienten dargestellt. Es werden typische und kompatible Biopsien unter dem Überbegriff auffällige Biopsie zusammengefasst. Es soll hier generell untersucht werden, ob sich Zusammenhänge zwischen klinischen Charakteristika und Biopsiebefunden ergeben, unabhängig davon, welches Organ biopsiert wurde. Zu diesem Zweck wird das Patientenkollektiv bei entsprechenden Fragestellungen in zwei Gruppen aufgeteilt, die erste Gruppe umfasst Patienten, bei denen alle Biopsien unauffällig waren, die zweite Gruppe diejenigen Patienten, welche mindestens eine auffällige Biopsie aufwiesen. Es werden zunächst die extrarenalen Biopsien dargestellt.

6.2.1.1 Extrarenale Befunde bei Granulomatose mit Polyangiitis

Insgesamt wurden 85 GPA-Patienten 132 extrarenale Biopsien entnommen. 61 dieser Patienten hatten keine auffällige Biopsie und 24 hatten mindestens eine auffällige Biopsie. Es sollen nun vergleichend die klinischen Daten der Patienten mit auffälliger Biopsie denen ohne auffällige Biopsie gegenübergestellt werden.

BVAS

Als wichtiger Score für die Beurteilung der Krankheitsaktivität wird hier als erstes der BVAS Score der zwei Patientengruppen verglichen. Der Median des BVAS der 61 Patienten ohne auffällig Biopsie ist 18 (IQR 11), während der Median der 24 Patienten mit auffälliger Biopsie nur 13 beträgt (IQR 16). Im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zeigen sich jedoch keine signifikant unterschiedlichen Tendenzen ($p=0,47$).

BVAS-Subscores

Es wurde dargestellt, dass Patienten mit auffälliger Biopsie keinen höheren Gesamt-BVAS haben als Patienten ohne auffälliger Biopsie. Aussagekräftiger als der gesamte BVAS-Score ist für die einzelnen Biopsien der jeweilige BVAS-Subscore des biopsierten Organs. Deshalb soll hier dargestellt werden, ob auffällige Biopsiebefunde eher von Patienten stammen, welche einen hohen Subscore in dem biopsierten Organ aufweisen. Nicht berücksichtigt können dabei die Biopsie folgender Organe, da kein entsprechender Subscore existiert: A. temporalis, Hoden, Prostata, Lymphknoten.

Entsprechend werden nur 128 statt 132 Biopsien untersucht. Der Median des BVAS-Subscores der 98 unauffälligen Biopsien ist 6 (IQR 3,25, Reichweite 0-9), ebenso der Median der 30 Patienten mit auffälliger Biopsie (IQR 2, Reichweite 2-9). Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ergibt jedoch einen signifikant größeren mittleren Rang der BVAS-Subscores bei der Patientengruppe mit auffälligen Biopsien ($p=0,048$). Es kann also davon ausgegangen werden, dass bei einer auffälligen Biopsie das Organ einen höheren Subscore im BVAS aufweist.

Behandlungsstatus

Unter 5.4. wurde dargestellt, wann ein Patient als unbehandelt gilt. Von 132 Biopsien von 85 GPA-Patienten waren 30 auffällig. Davon waren nur 4 nach Behandlungsbeginn entnommen worden. Es lässt sich ein Trend erkennen, aber der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Behandlungsstatus und auffälligem Biopsiebefund ($p=0,11$).

ANCA-Status

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der Gegenüberstellung des ANCA-Status der Patienten mit und ohne auffälliger Biopsie ($p=0,72$). Überprüft man nur den Zusammenhang zwischen einem positiven ANCA-Status und einer Vaskulitis in der Biopsie, zeigt sich ebenfalls kein deutlicher Trend. Diese liegt vor allem an der geringen Fallzahl von ANCA-negativen GPA-Patienten ($n=9$, 11%).

Tabelle 11: ANCA-Status bei GPA-Patienten mit und ohne Vaskulitis in der Biopsie

ANCA-Status	GPA-Patienten ohne Vaskulitis in Biopsie	GPA-Patienten mit Vaskulitis in Biopsie	gesamt
ANCA-positiv	49	27	76
ANCA-negativ	6	3	9
gesamt	55	30	85

Symptomdauer bis zur ersten extrarenalen Biopsie

Der durchschnittliche Zeitraum von den ersten klinischen Symptomen bis zur ersten extrarenalen Biopsie ist bei GPA-Patienten 110 Tage (Median, IQR von 253). Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Biopsiebefund und der Symptomdauer bis zur Biopsie ($p=0,16$).

Entzündungswerte

Es zeigen sich keine unterschiedlichen Tendenzen, auch bei Anwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test werden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen erhöhten Entzündungswerten und einer auffälligen Biopsie aufgezeigt (p-Werte für BSG, CRP und Leukozyten: 0,45; 0,69; 0,94).

Tabelle 12: Entzündungswerte von GPA-Patienten mit und ohne auffälliger Biopsie

	GPA-Patienten ohne auffälliger Biopsie			GPA-Patienten mit auffälliger Biopsie		
Entzündungswert	BSG (mm/h)	CRP (mg/l)	Leukozyten 10 ⁹ /l	BSG (mm/h)	CRP (mg/l)	Leukozyten 10 ⁹ /l
Median	60,0 (n=44)	61,5(n=54)	10,7 (n=52)	50,0 (n=19)	46,0 (n=23)	11,9 (n=23)
IQR	55,0	153,6	7,3	49,0	75,0	4,3

ACR-Kriterien

Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Biopsiebefund und Erfüllung der ACR-Kriterien im Chi Quadrat Test (p=0,09).

6.2.1.2 Extrarenale Befunde bei Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis

Es wurden insgesamt 89 EGPA-Patienten 135 Biopsien entnommen. 63 dieser Patienten hatten eine unauffällige Biopsie, 27 hatten mindestens eine auffällige Biopsie. Es werden die klinischen Daten von Patienten mit und ohne auffälligem Biopsiebefund gegenübergestellt. Als auffällig gilt hier wiederum ein kompatibler oder typischer Biopsiebefund.

BVAS

Der Median des BVAS der 63 Patienten ohne auffälliger Biopsie ist 11,0 (IQR=11), der Median der 27 Patienten mit auffälliger Biopsie beträgt 13,0 (IQR=12). Es besteht keine signifikant unterschiedliche Tendenz (p=0,39). Es gibt keine Evidenz, dass sich die beiden Gruppen stark in ihrem BVAS-Wert unterscheiden.

BVAS-Subscores

Der Median des BVAS der 108 unauffälligen Biopsien ist 6 (IQR=4), der Median der 27 auffälligen Biopsie beträgt 4 (IQR=4). Anders als bei den GPA-Patienten zeigen sich keine signifikant unterschiedlichen Subscore-Werte für die zwei Gruppen (p=0,34). Es gibt keine Evidenz dafür, dass ein Organsystem mit einem auffälligen Biopsiebefund einen höheren Subscore im BVAS aufweist.

Behandlungsstatus

Bei 89 Patienten mit 135 extrarenalen Biopsien waren 27 auffällig. Nur 2 davon waren erst nach Behandlungsbeginn entnommen worden. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Behandlungsstatus und auffälligem Biopsiebefund im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($p=0,1$).

ANCA-Status

70% aller Patienten mit EGPA haben einen negativen ANCA-Status. Nur 17,9% sind ANCA-positiv und bei 11,2% wurde der ANCA-Status nicht erhoben. 22% der Patienten mit auffälliger Biopsie und 16% der Patienten ohne auffälliger Biopsie haben einen positiven ANCA-Status. Es lässt sich mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ANCA-Status und dem Biopsiebefund finden ($p=0,8$). Auch ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven ANCA-Status und einer Vaskulitis in einer extrarenalen Biopsie ($p=0,29$).

Tabelle 13: ANCA-Status bei EGPA-Patienten mit und ohne Vaskulitis in der Biopsie

ANCA-Status	EGPA-Patienten ohne Vaskulitis in Biopsie	EGPA-Patienten mit Vaskulitis in Biopsie	gesamt
ANCA-positiv	11	5	16
ANCA-negativ	51	12	63
gesamt	62	17	79

Symptomdauer bis zur Biopsie

Der durchschnittliche Zeitraum von den ersten klinischen Symptomen bis zur ersten extrarenalen Biopsie betrug bei EGPA-Patienten im Median 334 Tage (IQR=1384). Es dauert im Durchschnitt fast ein Jahr, bis bei einem Patienten mit EGPA-Symptomatik eine extrarenale Biopsie entnommen wird. Jedoch zeigt sich im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, dass die Zeit bis zur Biopsie bei Patienten mit auffälliger Biopsie signifikant kürzer ist ($p=0,026$). Der Median bei Patienten ohne auffällige Biopsien ist 426 (IQR=1429), bei Patienten mit auffälliger Biopsie 106 Tage (IQR=765). Dies zeigt, dass bei einem geringeren Zeitraum zwischen Biopsie und Erstmanifestation der Symptome die Wahrscheinlichkeit für ein auffälliges Biopsieergebnis steigt.

Entzündungswerte

Es werden die Mediane von Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktivem Protein und Leukozytenanzahl dargestellt. Am besten dokumentiert ist der CRP-Wert, welcher bei 91% der Patienten bekannt ist.

Tabelle 14: Entzündungswerte von EGPA-Patienten mit und ohne auffälliger Biopsie

	EGPA-Patienten ohne auffälliger Biopsie			EGPA-Patienten mit auffälliger Biopsie		
Entzündungswert	BSG (mm/h)	CRP (mg/l)	Leukozyten (10 ⁹ /l)	BSG (mm/h)	CRP (mg/l)	Leukozyten (10 ⁹ /l)
Median, Anzahl	14,0 (n=47)	6,7 (n=57)	9,6 (n=54)	25,0 (n=22)	32,9 (n=24)	13,1 (n=25)
IQR	29,0	63,3	5,0	37,0	75,4	8,8

Es zeigt sich bei den Patienten mit auffälliger Biopsie ein Trend zu höheren Werten für BSG, CRP und Leukozyten. Bei Überprüfung mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, ergibt sich eine signifikant unterschiedliche Tendenz für die Anzahl der Leukozyten ($p < 0,001$). Nicht signifikant ist der Unterschied der mittleren Ränge des BSG-Wertes ($p = 0,48$) und des CRP-Wertes ($p = 0,16$).

ACR-Kriterien

Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Erfüllung der ACR-Kriterien und der Einteilung der Biopsie ($p = 0,89$).

6.2.1.3 ANCA-Status und histologische Vaskulitis

Es konnte für die einzelnen Erkrankungen GPA und EGPA kein Zusammenhang zwischen einem positiven ANCA-Status und einer histologischen Vaskulitis gezeigt werden. Dies liegt unter anderem an den geringen Fallzahlen an ANCA-positiven bzw. ANCA-negativen Patienten bei EGPA bzw. GPA-Patienten. Werden EGPA und GPA-Patienten für diese Fragestellung zusammengefasst, ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 15: Gegenüberstellung des ANCA-Status bei EGPA- und GPA-Patienten mit und ohne Vaskulitis in Biopsie

ANCA-Status	Patienten ohne Vaskulitis in Biopsie	Patienten mit Vaskulitis in Biopsie	gesamt
ANCA-positiv	60	32	92
ANCA-negativ	57	15	72
gesamt	117	47	164

68% (n=32) der Patienten mit Vaskulitis in Biopsie sind ANCA-positiv (p=0,05). Es zeigt sich also ein Zusammenhang zwischen dem ANCA-Status und einer histologischen Vaskulitis in einer extrarenalen Biopsie von EGPA/GPA-Patienten.

6.2.1.4 Unterschiede in den untersuchten Organsystemen

Nun sollen Prädiktoren für das Vorliegen einer charakteristischen Histologie in den jeweiligen bioptierten Organsystemen untersucht werden.

Lungen-Biopsien

Der Großteil der untersuchten Biopsien (n=79, 76,7%) wurde in einer Bronchoskopie durch transbronchiale Punktion gewonnen, der Rest der Biopsien wurde als Teilresektion (n=18, 17,5%), als CT-gestützte Punktion (n=2, 1,9%) oder als Pleuraresektion/ Pleurapunktion (n=4, 3,9%) gewonnen. Um die qualitativen Unterschiede der Bronchoskopie und der Teilresektion darzustellen, soll nun überprüft werden, wie die 21 auffälligen Biopsien der 92 Biopsien verteilt sind. Die Biopsien, welche von einem MPA-Patienten stammen, mittels einer CT-gestützten Punktion oder einer Pleurapunktion entnommen wurden, werden hier nicht berücksichtigt.

Tabelle 16: Vierfelder-Darstellung der Art der Biopsie und der Einteilung der Lungenbiopsien

Art der Biopsie	nicht auffälliger Befund	auffälliger Befund	gesamt
Bronchoskopie	60	14	74
Teilresektion	11	7	18
Gesamt	71	21	92

Bei 18,9% (n=14) der Bronchoskopien und 39,9% (n=7) der Teilresektionen wurde eine auffällige Biopsie gefunden. In einem Chi-Quadrat-Test findet sich jedoch kein signifikanter Unterschied (p=0,07). Wenn man jedoch die dreistufige Einteilung in untypisch, kompatibel und typisch verwendet, findet sich im nicht parametrischen Mann-Whitney-Test ein deutlich größerer mittlerer Rang bei den Teilresektionen (p=0,04), was dafürspricht, dass vor allem typische Befunde eher in einer Teilresektion zu finden sind.

Im Weiteren soll untersucht werden, ob es bei Patienten mit einem akuten Entzündungsgeschehen eher gelang, eine Biopsie mit charakteristischen Merkmalen zu gewinnen. Dafür wird die Leukozytenzahl verwendet, hier sind die Wert zum

Erstdiagnosezeitpunkt bei 89,7% der Patienten erfasst worden. Für Patienten mit und ohne granulomatöser Entzündungen in der Lungenbiopsie lassen sich unterschiedliche Tendenzen in der Verteilung der Leukozytenanzahl erkennen. In Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zeigt sich demnach ein deutlich größerer mittlerer Rang der Leukozytenzahlen bei Patienten mit einer granulomatösen Entzündung in der Biopsie ($p=0,02$). Dies spricht für eine tendenziell höhere Leukozytenzahl bei diesen Patienten. Keine signifikant unterschiedlichen mittleren Ränge fanden sich bei den übrigen drei typischen Merkmalen, den mehrkernigen Riesenzellen, der Vaskulitis und der Nekrose. Nun sollen noch die pulmonalen klinischen Charakteristika der Patienten mit auffälliger und nicht auffälliger Lungenbiopsie verglichen werden.

Tabelle 17: Klinische Charakteristika bei Patienten mit und ohne auffälliger Lungenbiopsie in absoluten Zahlen und Prozent mit p-Werten der Chi-Quadrat-Verteilung bei entsprechend großen Fallzahlen ($n \geq 5$)

Klinische Charakteristika	nicht auffälliger Befund	auffälliger Befund	p-Wert
Giemen, n (%)	10 (12)	2 (9)	
Knötchen oder Hohlräume, n (%)	22 (27)	6 (27)	0,99
Pleuraerguss/Pleuritis, n (%)	17 (21)	4 (18)	
Infiltrate, n (%)	31 (38)	18 (82)	<0,001
Endobronchiale Beteiligung, n (%)	2 (2)	1 (5)	
Hämoptyse, n (%)	19 (23)	2 (9)	
Lungenversagen, n (%)	6 (7)	1 (5)	

Es zeigt sich, dass bei Patienten mit Lungeninfiltraten häufiger auffällige Befunde gefunden werden. Die übrigen klinischen Charakteristika waren nicht signifikant unterschiedlich verteilt, bzw. kann der p-Wert bei zu kleinen Fallzahlen nicht verwendet werden. Bei den Lungenbiopsien sind also am wahrscheinlichsten auffällig:

1. Biopsien die in Lungenteilresektionen gewonnen wurden
2. Biopsien die bei Patienten mit erhöhten Leukozytenwerten entnommen wurden
3. Biopsien von Patienten mit Lungeninfiltraten

HNO-Biopsien

Insgesamt sind von 98 Biopsien 22 auffällig (22,4%). Ähnlich wie bei den Lungen-Befunden findet sich auch bei den HNO-Biopsien ein Zusammenhang zwischen einer auffälligen Biopsie und erhöhten Entzündungswerten. Hier ist vor allem der CRP-Wert aussagekräftig, welcher bei 72 Patienten (93,5%) bekannt ist. Im Wilcoxon-Mann-

Whitney-Test zeigt sich ein deutlich höherer mittlerer Rang für CRP Werte bei Patienten mit einer auffälligen Biopsie ($p=0,015$). Es werden also bei auffälligen HNO-Biopsien tendenziell höhere CRP-Werte gemessen. Auch die Lokalisation der Biopsien scheinen bei den HNO-Biopsien eine Rolle zu spielen.

Tabelle 18: Prozentuale Verteilung der auffälligen Biopsien in den verschiedenen Lokalisationen

Lokalisation (n)	nicht auffälliger Befund	auffälliger Befund
Mastoid (n=5), n (%)	5 (100)	0
Nasenscheidewand (n=15), n (%)	9 (60)	6 (40)
Nasenschleimhaut (n=24), n (%)	17 (71)	7 (29)
Nasennebenhöhlen (n=13), n (%)	10 (77)	3 (23)
Siebbeinzelle (n=19), n (%)	16 (84)	3 (16)
Gesamt (n=98), n (%)	76 (78)	22 (22)

Vergleicht man alle Entnahmestellen mit Fallzahlen größer als 4, zeigt sich, dass vor allem in der Nasenscheidewand auffällige Biopsien gefunden wurden. Im Chi-Quadrat-Test zeigt sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang. Nun sollen noch die klinischen Charakteristika der Patienten mit auffälliger und nicht auffälliger HNO-Biopsie verglichen werden.

Tabelle 19: Klinische Charakteristika bei Patienten mit und ohne auffälliger HNO-Biopsie in absoluten Zahlen und Prozent mit p-Werten der Chi-Quadrat-Verteilung bei entsprechend großen Fallzahlen ($n \geq 5$)

Klinische Charakteristika	nicht auffälliger Befund	auffälliger Befund	p-Wert
Blutiger Schnupfen, Krusten, Ulcera, Granulome, n (%)	59 (78)	17 (77)	0,970
sinusoidale Beteiligung, n (%)	58 (76)	12 (55)	0,047
konduktiver Hörverlust, n (%)	14 (18)	10 (45)	0,009
sensineuraler Hörverlust, n (%)	1 (1)	3 (14)	
Subglottische Stenose, n (%)	3 (4)	1 (5)	

Hier zeigen vor allem Patienten mit konduktivem Hörverlust eine auffällige Biopsie. Außerdem haben Patienten mit auffälligen Biopsien weniger häufig eine Beteiligung der Sinusitiden.

Haut-Befunde

Anders als bei den Lungen und HNO-Biopsien lässt sich bei den Hautbefunden kein Zusammenhang zwischen Biopsiebefund und Entzündungswerten darstellen.

Auch bei der Verteilung der klinischen Charakteristika lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen, dies liegt unter anderem an den geringen Fallzahlen der Hautbefunde.

Tabelle 20: Klinische Charakteristika bei Patienten mit und ohne auffällige Haut-Befunde

Klinische Charakteristika	nicht auffälliger Befund	auffälliger Befund
Hautinfarkt, n (%)	0	1 (14)
Purpura, n (%)	8 (29)	3 (43)
andere Hautvaskulitis, n (%)	14 (50)	4 (57)
Ulcera, n (%)	6 (21)	0
Gangrän, n (%)	1 (4)	0

6.2.1.5 Zusammenhänge klinischer Parameter mit spezifischen histologischen Befunden

Für die 267 extrarenalen Biopsiebefunde von GPA/EGPA wird eine univariate logistische Regressionsanalyse auf verschiedene Parameter durchgeführt, um einen Zusammenhang mit dem Biopsiebefunden auffällig /nicht auffällig darzustellen. Untersucht werden folgende Parameter:

- ANCA-Status (positiv/negativ)
- Therapiestatus (vor/ nach Beginn der Remissionsinduktion, siehe 5.4.)
- ACR-Kriterien (erfüllt/ nicht erfüllt)
- Five Factor Score (Einteilung 0-3)
- BVAS

Der Therapiestatus wurden gewählt, um einen den Biopsiebefund möglicherweise beeinflussenden Parameter zu berücksichtigen. Der BVAS und der ANCA-Status wurden gewählt, um die Krankheitsaktivität zu berücksichtigen und der FFS um die prognostizierte Schwere der Erkrankung zu berücksichtigen. Die Signifikanz dieses Regressionsmodells liegt bei 0,03 ($\chi^2(5)=12,4$; $p=0,03$). Die Signifikanz der Regressionskoeffizienten liegt nur bei dem Therapiestatus und bei den ACR-Kriterien unter 0,05.

Tabelle 21: Zusammenhänge klinischer Parameter mit auffälligen Biopsiebefunden, Statistik des logistischen Regressionsmodells

				95% Konfidenzintervall für Odds ratio	
	Regressionskoeffizient	Signifikanz	Odds ratio	Unterer Wert	Oberer Wert
Therapiestatus	1,060	0,020	2,90	1,16	7,13
ACR-Kriterien	0,800	0,049	2,20	1,00	5,00
FFS	0,100	0,630	1,10	0,73	1,70
BVAS	-0,003	0,890	0,99	0,95	1,04
ANCA-Status	0,340	0,290	1,40	0,75	2,66

Sind die Patienten demnach unbehandelt und erfüllen die ACR-Kriterien so steigt die relative Wahrscheinlichkeit signifikant, dass bei diesem Patienten ein auffälliger Biopsiebefund gefunden wird. Nicht signifikant steigt die Wahrscheinlichkeit für einen auffälligen Biopsiebefund bei positivem ANCA-Status und hohem FFS. Der BVAS-Wert korreliert als einziger nicht positiv mit der Wahrscheinlichkeit einer auffälligen Biopsie.

6.2.2 Explorative Analyse renaler Befunde

Hier werden die Patienten mit auffälliger Nierenbiopsie mit denen ohne auffällige Nierenbiopsie verglichen. Eine auffällige Nierenbiopsie ist typisch oder kompatibel.

6.2.2.1 Renale Befunde bei Granulomatose mit Polyangiitis

Bei 106 Patienten mit GPA wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. 76 davon waren auffällig.

BVAS

Der BVAS Median bei Patienten mit auffälliger Nierenbiopsie war 20 (IQR 7). Der BVAS Median der Patienten ohne auffälligen Befund war 21 (IQR 11). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen ($p=0,81$).

BVAS-Subscore Niere

Der Median des Subscores der Niere war bei Patienten mit auffälligen Befunden 12 (IQR 2) und bei nicht auffälligen Befunden 10 (IQR 8). Bei Anwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test war der mittlere Rang des Subscores bei auffälligen Befunden deutlich größer ($p<0,04$). Patienten mit auffälliger Nierenbiopsie wiesen demnach eine schwerere Nierenbeteiligung auf.

Spezielle Nierenbefunde

Hier soll dargestellt werden, welche Charakteristika einer Nierenbeteiligung besonders häufig zu einer auffälligen Biopsie führen. Es werden die klinischen Charakteristika aus dem BVAS 2003 der Nierenbeteiligung übernommen.

Tabelle 22: Klinische Charakteristika der Nierenbeteiligung bei 106 GPA-Patienten mit und ohne auffälligem Befund sowie p-Werte der Verteilung über die zwei Gruppen bei entsprechend großen Fallzahlen ($n \geq 5$)

klinische Charakteristika	auffälliger Befund	nicht auffälliger Befund	p-Wert
Hypertonie, n (%)	3 (4)	2 (7)	
Proteinurie >1+, n (%)	61 (80)	18 (60)	0,030
Hämaturie ≥ 10 Red Blood Cells Per High-Power Field, n (%)	71 (93)	20 (67)	<0,001
Kreatinin 125 $\mu\text{mol/L}$ -249 $\mu\text{mol/L}$, n (%)	10 (13)	5 (17)	
Kreatinin 250 $\mu\text{mol/L}$ -499 $\mu\text{mol/L}$, n (%)	19 (25)	6 (20)	0,540
Kreatinin ≥ 500 $\mu\text{mol/L}$, n (%)	15 (20)	3 (10)	
Kreatininanstieg um 30%, n (%)	9 (12)	2 (7)	

Fast alle Patienten mit auffälligem histologischen Nierenbefund zeigten eine Hämaturie und eine Proteinurie. Insgesamt 58% hatten außerdem ein Kreatinin von 125 $\mu\text{mol/L}$ oder mehr. Im Chi-Quadrat Test zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Merkmale Proteinurie ($p=0,031$) und Hämaturie ($p<0,001$). Außerdem zeigten sich im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test signifikant höhere Wert für Kreatinin bei Patienten mit auffälligen Biopsien ($p=0,041$).

Behandlungsstatus

Bei 106 Patienten waren 76 Biopsien auffällig. Nur 7 davon waren erst nach Behandlungsbeginn entnommen worden. Bei den nicht auffälligen Biopsien waren ebenfalls 7 Biopsien nach Behandlungsbeginn entnommen werden. Es lässt sich hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen Behandlungsstatus und Biopsiebefund ermitteln ($p=0,06$).

ANCA-Status

99,1% ($n=105$) der Patienten mit GPA und Nierenbiopsie weisen einen positiven ANCA-Status auf. Davon haben 71,4% ($n=75$) eine auffällige Nierenbiopsie. Der Patienten mit negativem ANCA-Status hat ebenfalls eine auffällige Biopsie. Es lässt

sich mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ANCA-Status und dem Biopsiebefund finden ($p=0,53$).

Krankheitsdauer bis zur renalen Manifestation

Der durchschnittliche Zeitraum vom ersten klinischen Symptom einer GPA (z.B. HNO-Beteiligung, Allgemeinsymptomatik, Haut oder Lungenproblematik) bis zur ersten renalen Biopsie ist bei GPA-Patienten 79,5 Tage (Median, IQR 195). Durchschnittlich treten also die ersten klinischen Symptome bis zu 3 Monate vor der Nierenbeteiligung auf. Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Biopsiebefund und der Symptombdauer bis zur Biopsie ($p=0,60$).

Entzündungswerte

Im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ist der mittlere Rang der BSG-Werte bei Patienten mit auffälliger Biopsie signifikant größer ($p=0,04$). Patienten mit auffälligen Biopsiebefunden haben also tendenziell eine höhere BSG. CRP-Wert und Leukozyten-Wert unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,09$; $p=0,23$).

Tabelle 23: Gegenüberstellung der Entzündungswerte von GPA-Patienten mit und ohne auffälliger Biopsie

Entzündungswert	GPA-Patienten ohne auffällige Biopsie			GPA-Patienten mit auffälliger Biopsie		
	BSG (mm/h)	CRP (mg/l)	Leukozyten ($10^9/l$)	BSG (mm/h)	CRP (mg/l)	Leukozyten ($10^9/l$)
Median, Anzahl	50,0 (n=19)	67,1 (n=28)	11,0 (n=26)	79,0 (n=42)	102,1 (n=73)	12,9 (n=74)
IQR	67,0	134,0	7,6	37,0	113,1	6,3

ACR-Kriterien

100% der Patienten mit GPA und Nierenbiopsie erfüllen die EULAR-Empfehlungen für Vaskulitis. Von diesen erfüllen 76 die ACR-Kriterien 1990 für GPA, 18 dieser Patienten haben eine auffällige Biopsie. Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang mit auffälligen Biopsien im Chi Quadrat Test ($p=0,09$).

6.2.2.2 Renale Befunde bei Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis

Bei 7 Patienten mit EGPA wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. Vier dieser Biopsien waren auffällig. Aufgrund der geringen Fallzahl können keine statistischen Analysen durchgeführt werden und teilweise kein IQR berechnet werden.

BVAS

Der BVAS Median bei Patienten mit auffälliger Nierenbiopsie war 25 mit einem IQR von 13. Der BVAS Median der Patienten ohne auffälligen Befund war 23.

BVAS-Subscore Niere

Der Median des Subscores der Niere war bei Patienten mit auffälligem Befund 12 (IQR 1,5) und mit nicht auffälligem Befund 6.

Spezielle Nierenbefunde

Hier soll dargestellt werden, welche klinischen Charakteristika der renalen Manifestation mit einer auffälligen Biopsie assoziiert sind. Es werden die klinischen Charakteristika aus dem BVAS 2003 der Nierenbeteiligung übernommen. Hämaturie und Proteinurie war bei allen Patienten mit auffälligen Nierenbiopsien vorhanden.

Tabelle 24: Klinische Charakteristika der Nierenbeteiligung bei 7 EGPA-Patienten mit und ohne auffälligem Befund

klinische Charakteristika	auffälliger Befund	nicht auffälliger Befund
Hypertonie, n (%)	0	0
Proteinurie>1+, n (%)	4 (100)	1 (33)
Hämaturie>=10 Red Blood Cells Per High-Power Field, n (%)	4 (100)	2 (67)
Kreatinin 125µmol/L-249µ/L, n (%)	1 (25)	1 (33)
Kreatinin 250µmol/L-499µ/L, n (%)	1 (25)	0
Kreatinin>=500 µmol/L, n (%)	1 (25)	0
Kreatininanstieg um 30%, n (%)	1 (25)	0

Behandlungsstatus

Von 7 Patienten hatten 4 eine auffällige Nierenbiopsie. Alle Biopsien wurden vor Therapiebeginn entnommen.

ANCA-Status

Es lässt sich der Trend erkennen, dass EGPA-Patienten mit auffälligen Nierenbiopsien eher einen positiven p-ANCA Status aufweisen. Die Fallzahl ist jedoch zu gering um dies abschließend zu behaupten.

Tabelle 25: Gegenüberstellung des ANCA-Status und der Biopsiebefunde

ANCA-Status	nicht auffälliger Befund	auffälliger Befund	gesamt
c-ANCA	1	1	2
p-ANCA	1	3	4
negativ	1	0	1
gesamt	3	4	7

Krankheitsdauer bis zur renalen Manifestation

Der durchschnittliche Zeitraum vom ersten klinischen Symptom einer EGPA (z.B. HNO-Beteiligung, Allgemeinsymptomatik, Haut oder Lungenproblematik) bis zur ersten renalen Biopsie ist bei EGPA-Patienten 88,5 Tage (Median, IQR 209). Die Nierenbeteiligung begann also im Schnitt 3 Monate nach dem ersten Symptom der EGPA: Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Biopsiebefund und der Symptombdauer bis zur Biopsie ($p=0,83$).

Entzündungswerte

Es werden die Mediane der Entzündungswerte von Patienten mit auffälliger Biopsie und solchen ohne auffälliger Biopsie dargestellt.

Tabelle 26: Entzündungswerte von EGPA-Patienten mit und ohne auffällige Biopsie. Der IQR kann erst ab einer Fallzahl von 4 berechnet werden

	EGPA-Patienten ohne auffälliger Biopsie			EGPA-Patienten mit auffälliger Biopsie		
Entzündungswert	BSG (mm/h)	CRP (mg/l)	Leukozyten ($10^9/l$)	BSG (mm/h)	CRP (mg/l)	Leukozyten ($10^9/l$)
Median, Anzahl	23 (n=3)	8,8 (n=3)	15,2 (n=3)	39,0 (n=1)	80,9 (n=4)	10,7 (n=4)
IQR					43,9	9,4

ACR-Kriterien

Für die ACR-Kriterien 1990 muss zunächst das Vorliegen einer Vaskulitis geprüft werden. 6 der Patienten mit EGPA und Biopsie erfüllen die EULAR-Empfehlungen für Vaskulitis. Alle diese Patienten erfüllen die ACR-Kriterien 1990 für EGPA.

6.2.2.3 Renale Befunde bei Mikroskopischer Polyangiitis

55 der Patienten mit klinischer Diagnose MPA haben eine Nierenbiopsie erhalten. 43 dieser Nierenbiopsien waren auffällig.

BVAS

Der BVAS Median bei Patienten mit MPA und auffälliger Nierenbiopsie war 16 (IQR 6). Der BVAS Median der Patienten ohne auffälligem Befund war 15,5 (IQR 7). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ($p=0,16$).

BVAS-Subscore Niere

Der Median des Subscores der Niere war bei Patienten mit MPA und auffälligem Befund 12 (IQR 0) und bei nicht auffälligem Befund ebenfalls 12 (IQR 3,5) ($p=0,1$).

Spezielle Nierenbefunde

Es wird dargestellt, welche klinischen Charakteristika der Nierenbeteiligung besonders häufig zu einer auffälligen Biopsie führen. Es werden die klinischen Charakteristika aus dem BVAS 2003 der Nierenbeteiligung übernommen.

Tabelle 27: Klinische Charakteristika bei 55 MPA-Patienten mit und ohne auffälligem Nierenbefund sowie p-Werte der Verteilung über die zwei Gruppen bei entsprechend großen Fallzahlen ($n \geq 5$)

klinische Charakteristika	auffälliger Befund	nicht auffälliger Befund	p-Wert
Hypertonie, n (%)	5 (12)	1 (8)	
Proteinurie >1+, n (%)	33 (77)	9 (75)	0,9
Hämaturie ≥ 10 Red Blood Cells Per High-Power Field, n (%)	41 (95)	9 (75)	0,03
Kreatinin 125 μ L-249 μ mol/L, n (%)	16 (37)	0	
Kreatinin 250 μ L-499 μ mol/L, n (%)	16 (37)	5 (42)	0,09
Kreatinin ≥ 500 μ mol/L, n (%)	5 (12)	2 (17)	
Kreatininanstieg um 30%, n (%)	6 (14)	2 (17)	

Fast alle Patienten mit auffälliger Nierenbiopsie zeigten eine Hämaturie. Insgesamt hatten außerdem 86% ein Kreatinin von 125 μ mol/L oder mehr. Nur für die Hämaturie zeigten sich signifikante Unterschiede in der Verteilung über die zwei Gruppen ($p=0,03$).

Behandlungsstatus

Bei 55 MPA-Patienten waren 43 Nierenbiopsien auffällig. Eine auffällige Biopsie wurde erst nach Behandlungsbeginn entnommen worden. Bei den nicht auffälligen Biopsien waren 2 Biopsien nach Behandlungsbeginn entnommen worden. Es lässt sich hier kein

signifikanter Zusammenhang zwischen Behandlungsstatus und Biopsiebefund ermitteln ($p=0,053$).

ANCA-Status

Alle Patienten mit MPA weisen einen positiven ANCA-Status auf.

Krankheitsdauer bis zur renalen Manifestation

Der durchschnittliche Zeitraum vom ersten klinischen Symptom einer MPA (Allgemeinsymptom, Lungenproblematik) bis zur ersten renalen Biopsie ist bei MPA-Patienten 65,5 Tage (Median; IQR=179). Im Schnitt zwei Monate nach Symptombeginn wurde die Indikation zur Nierenbiopsie gestellt. Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Biopsiebefund und der Symptombdauer bis zur Biopsie ($p=0,77$).

Entzündungswerte

Es werden zunächst die Mediane der Entzündungswerte von Patienten mit auffälliger Biopsie und solchen ohne auffälliger Biopsie dargestellt.

Tabelle 28: Gegenüberstellung der Entzündungswerte von MPA-Patienten mit und ohne auffälliger Biopsie

	MPA-Patienten ohne auffälliger Biopsie			MPA-Patienten mit auffälliger Biopsie		
Entzündungswert	BSG (mm/h)	CRP (mg/l)	Leukozyten ($10^9/l$)	BSG (mm/h)	CRP (mg/l)	Leukozyten ($10^9/l$)
Median, Anzahl	30,0 (n=5)	18,2 (n=12)	7,9 (n=12)	74,0 (n=17)	62,2 (n=40)	10,0 (n=38)
IQR	52,0	66,8	4,4	39,0	142,5	8,1

Im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ist der mittlere Rang der Leukozyten-Werte bei Patienten mit auffälliger Biopsie signifikant größer ($p=0,04$). Patienten mit auffälliger Biopsie haben also tendenziell höhere Leukozyten-Werte. CRP und BSG-Werte unterscheiden sich nicht signifikant ($p=0,11$; $0,09$).

6.3 Untersuchung der diagnostischen Relevanz von Biopsiebefunden

6.3.1 Klassifikation nach ACR-Kriterien

Es werden hier die Klassifikationskriterien von 1990 (Masi et al. 1990, Leavitt et al. 1990) und die neuen vorläufigen Kriterien der DCVAS Gruppe von 2017 (DCVAS-Investigators 2017) angewendet.

6.3.1.1 Einschlusskriterien und Anwendung der ACR-Kriterien

Es wird dargestellt, wie viele Patienten die ACR-Kriterien für GPA bzw. EGPA noch erfüllen, wenn die histologischen Befunde (renal und extrarenal) nicht berücksichtigt werden. Dies heißt im Fall der GPA-Patienten, dass das Kriterium "Granulomatöse Entzündung in Biopsie" nicht mehr erfüllt werden kann. Im Fall der EGPA-Patienten kann das Kriterium "Eosinophilie in Biopsie" nicht mehr erfüllt werden. Um die ACR-Kriterien anwenden zu können, muss zunächst das Vorliegen einer Vaskulitis gesichert werden. Dafür werden hier die Empfehlung der EULAR Gruppe verwendet (Hellmich et al. 2007).

Zunächst wird das Vorliegen einer Vaskulitis untersucht. Mit Biopsie weisen 270 der 306 Patienten eine sichere Vaskulitis gemäß den Empfehlungen von (Hellmich et al. 2007) auf, ohne Biopsie nur noch 262. Acht Patienten können nicht mehr eingeschlossen werden. Es handelt sich um 5 EGPA-Patienten mit Nachweis einer Vaskulitis in der HNO- bzw. Lungenbiopsie (n=1;4) und drei GPA-Patienten mit Nachweis einer Vaskulitis in der HNO-Biopsie (n=3). Die drei GPA-Patienten haben einen negativen ANCA-Status, ebenso wie 3 der EGPA-Patienten. Bei 2 EGPA-Patienten wurde der ANCA-Status nicht erhoben. Keiner der Patienten hatte einen nachgewiesenen positiven ANCA-Status.

6.3.1.2 Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

ACR-Kriterien 1990 für GPA mit Berücksichtigung der Biopsien

Von 150 Patienten mit gesicherter Vaskulitisdiagnose nach (Hellmich et al. 2007) und der klinischen Diagnose GPA erfüllen 99 die ACR-Kriterien 1990 (Leavitt et al. 1990) für GPA. Zwei Patienten erfüllen trotz Granulom in der Biopsie die ACR-Kriterien nicht

(7% der Patienten mit Granulomen). Dies ergibt eine Spezifität der Granulome von 93,1%.

ACR-Kriterien 1990 für GPA ohne Berücksichtigung der Biopsien

Drei Patienten, welche die GPA Kriterien nicht erfüllt hatten, konnten nicht mehr als Vaskulitis diagnostiziert und somit nicht auf das Erfüllen der ACR-Kriterien hin untersucht werden. Von 147 Patienten mit gesicherter Vaskulitisdiagnose nach (Hellmich et al. 2007) und der klinischen Diagnose GPA erfüllen 92 die ACR-Kriterien. Sieben Patienten mit jeweils granulomatöser Entzündung in der Biopsie werden nicht mehr als GPA klassifiziert. Diese granulomatöse Entzündung fand sich bei 5 Patienten im HNO-Trakt und bei jeweils einem Patienten in der Lunge und in der Niere. Einer (14%) dieser Patienten war ANCA-negativ, die übrigen Patienten waren ANCA-positiv. Insgesamt wurden also 6,6 % der Patienten bei Vernachlässigung der Biopsien falsch eingestuft. Wenn man nur die extrarenalen Biopsien berücksichtigt, werden immer noch 6% falsch eingeordnet.

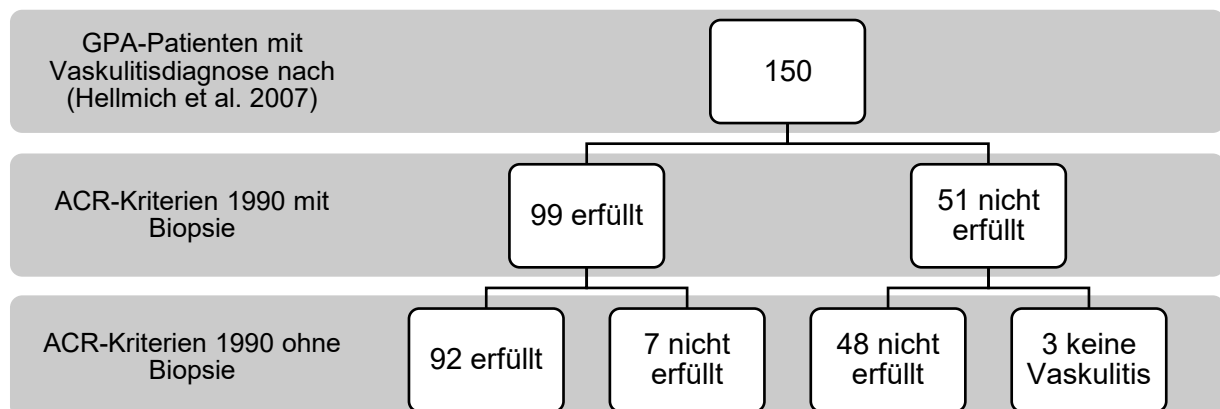


Abbildung 18: Erfüllung der ACR-Kriterien 1990 für GPA mit und ohne Berücksichtigung der Biopsien.

Sensitivität und Spezifität der ACR-Kriterien 1990 für GPA

Um die Relevanz der Biopsien bei Anwendung der ACR-Kriterien 1990 darzustellen wird deren Sensitivität und Spezifität berechnet. Es werden auch Patienten, welche die Vaskulitis-Diagnose nicht mehr erfüllen, und auf die somit die ACR-Kriterien nicht mehr angewendet werden können, als falsch zugeordnet eingestuft. Nimmt man die Erfüllung der ACR-Kriterien unter Berücksichtigung der Biopsien als Grundlage, kann man die diagnostische Sensitivität und Spezifität der ACR-Kriterien ohne Biopsien berechnen. Die Sensitivität beträgt hier 92,9% und die Spezifität 94,1%. Hieraus kann die negative Likelihood ratio berechnet werden. Diese sagt aus, wieviel

wahrscheinlicher ein negatives Testergebnis bei Kranken eintritt, als beim Gesunden. Die negative Likelihood ratio beträgt 0,085. Ab einem Wert unter 0,1 wird eine negative Likelihood ratio als gut bewertet. Das heißt, es ist weniger wahrscheinlich, dass ein negatives Testergebnis bei einem Kranken vorkommt. Auch ohne Biopsien wird also durch die ACR-Kriterien für GPA noch eine annehmbare Sensitivität, Spezifität und negative Likelihood erreicht.

DCVAS-Kriterien 2017 für GPA mit Berücksichtigung der Biopsien

Von 150 Patienten mit gesicherter Vaskulitisiagnose nach (Hellmich et al. 2007) und der klinischen Diagnose GPA erfüllen 132 die Kriterien der DCVAS Gruppe (DCVAS-Investigators 2017).

DCVAS-Kriterien 2017 für GPA ohne Berücksichtigung der Biopsien

Von 147 Patienten mit klinischer Diagnose GPA erfüllen weiterhin 132 die Kriterien der DCVAS Gruppe. Es handelt sich dabei um die gleichen Patienten. Von den 18 Patienten, welche die Kriterien nicht erfüllen waren 12 p-ANCA positiv und 6 ANCA-negativ. Nur 3 Patienten (2%) werden falsch zugeordnet, da sie die EULAR-Empfehlungen für Vaskulitis nicht mehr erfüllen.

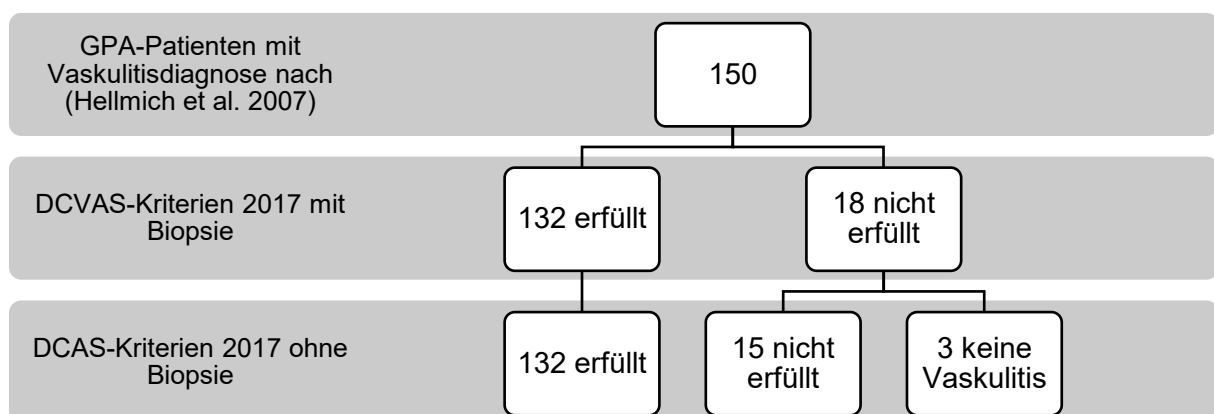


Abbildung 19: Erfüllung der vorläufigen DCVAS-Kriterien von 2017 für GPA mit und ohne Berücksichtigung der Biopsien.

Sensitivität und Spezifität der DCVAS-Kriterien 2017 für GPA

Die Sensitivität beträgt 100% und die Spezifität beträgt 83,3%. Die diagnostische Aussagekraft der DCVAS-Kriterien 2017 verringert sich also nicht durch Vernachlässigung der Biopsie. Die Verringerung der Spezifität entsteht durch das nicht Erfüllen der Einschlusskriterien.

6.3.1.3 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

ACR-Kriterien 1990 für EGPA mit Berücksichtigung der Biopsien

Von 62 Patienten mit klinischer Diagnose EGPA und gesicherter Vaskulitisiagnose nach (Hellmich et al. 2007) erfüllen 48 die ACR-Kriterien 1990 für EGPA (Masi et al. 1990), 14 erfüllen diese Kriterien nicht. 13 Patienten erfüllen trotz Eosinophilie in Biopsie die Kriterien nicht (20,6 % der Patienten mit Gewebseosinophilie). Es ergibt sich eine Spezifität der Eosinophilie von 79,3%.

ACR-Kriterien 1990 für EGPA ohne Berücksichtigung der Biopsien

Bei Vernachlässigung der Biopsien haben noch 57 Patienten eine gesicherte Vaskulitis-Diagnose. 28 der untersuchten Patienten erfüllen die ACR-Kriterien weiterhin, 29 erfüllen die ACR-Kriterien nicht. Bei den 17 Patienten, welche die ACR-Kriterien ohne Biopsie nicht erfüllen, war die Eosinophilie vor allem in der Lunge und im HNO-Trakt aufgetreten. Acht (47%) der 17 Patienten waren ANCA-negativ, einer hatte einen unbekannten ANCA-Status und weitere 8 waren ANCA-positiv.

Tabelle 29: Für die Erfüllung der ACR-Kriterien 1990 relevanten Biopsien der EGPA-Patienten

Biopsiertes Organ	Anzahl Biopsien	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten in Prozent
Endomyokard	1	1	5,9%
Haut	1	1	5,9%
HNO-Trakt	8	5	29,4%
Lunge	7	6	35,3%
Muskel	1	1	5,9%
Niere	2	2	11,8%
Orbita	1	1	5,9%
Gesamt	21*	17	100%

*insgesamt 4 Patienten wiesen eine Eosinophilie in 2 verschiedenen Organen auf.

Insgesamt werden also 35,5% der EGPA-Patienten bei Vernachlässigung der Biopsien falsch zugeordnet. Wenn man nur die extrarenalen Befunde beachtet werden immerhin noch 32,3% der Patienten falsch zugeordnet.

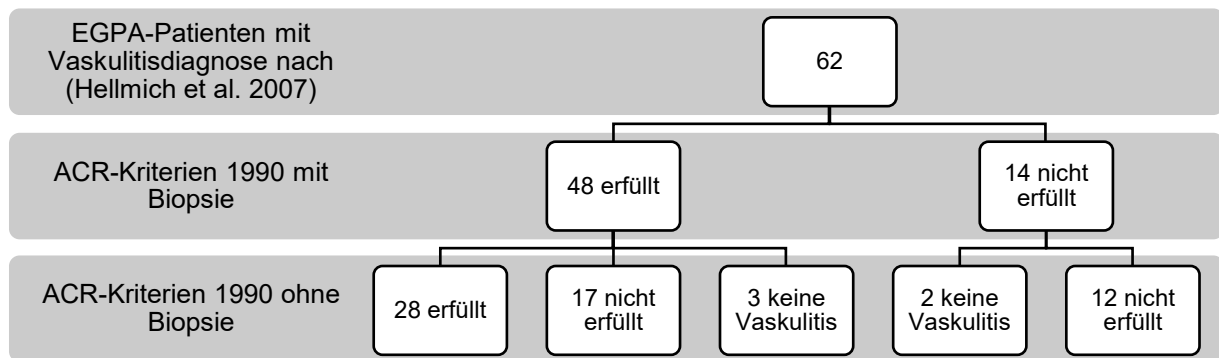


Abbildung 20: Erfüllung der ACR-Kriterien 1990 für EGPA mit und ohne Berücksichtigung der Biopsien.

Sensitivität und Spezifität der ACR-Kriterien 1990 für EGPA

Ebenso wie bei den GPA-Patienten, werden hier auch die Patienten, welche ohne Biopsie die Vaskulitisiendiagnose nach (Hellmich et al. 2007) nicht mehr erfüllen, als falsch zugeordnet eingestuft. Es werden die ACR-Kriterien mit Biopsie als Grundlage der Berechnung der Sensitivität und Spezifität angenommen. Vernachlässigt man die Biopsien, beträgt die Sensitivität der ACR-Kriterien noch 58,3% und die Spezifität 85,7%. Dadurch lässt sich die negative Likelihood berechnen. Sie beträgt 0,48 und wird deshalb als schlecht bewertet. Das heißt es ist eher wahrscheinlich, dass ein negatives Testergebnis bei einem Kranken eintritt.

DCVAS-Kriterien 2017 für EGPA mit Berücksichtigung der Biopsien

Von 62 Patienten mit klinischer Diagnose EGPA und erfüllter Vaskulitis-Diagnose erfüllen 52 die DCVAS-Kriterien für EGPA (DCVAS-Investigators 2017), 10 erfüllen diese Kriterien nicht.

DCVAS-Kriterien 2017 für EGPA ohne Berücksichtigung der Biopsien

Bei Vernachlässigung der Biopsien erfüllen nur noch 57 Patienten die EULAR-Empfehlungen für Vaskulitis. 41 dieser Patienten erfüllen die ACR-Kriterien, 16 erfüllen die ACR-Kriterien nicht. 8 Patienten erfüllen die DCVAS-Kriterien ohne Biopsie nicht mehr.

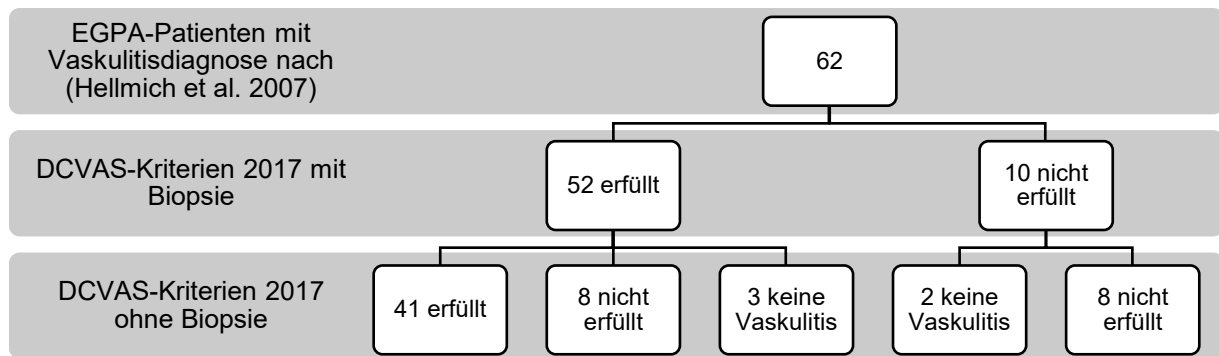


Abbildung 21: Erfüllung der DCVAS-Kriterien 2017 für EGPA mit und ohne Berücksichtigung der Biopsien.

Es werden also 21% der Patienten ohne Biopsie falsch klassifiziert. Diese Biopsien stammten aus der Lunge, dem Muskel, der Haut, der Niere und dem Endomyokard (n=4;1;1;1;1). Drei (37,5%) der Patienten waren ANCA-negativ, bei einem war der ANCA-Status unbekannt, 4 (50%) waren ANCA-positiv. Bei 19% Patienten war eine extrarenale Biopsie relevant und bei 2% eine renale Biopsie. Bei 12% der Patienten war eine Lungenbiopsie relevant und 62% der relevanten Biopsien stammten aus der Lunge.

Sensitivität und Spezifität der DCVAS-Kriterien 2017 für EGPA

Die Sensitivität beträgt ohne Biopsie 78,8% und die Spezifität 80%. Die Sensitivität der neuen vorläufigen DCVAS-Kriterien hat sich gegenüber den ACR-Kriterien von 1990 verbessert, während die Spezifität etwas schlechter geworden ist.

6.3.1.4 Mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Für die MPA gibt es kein ACR-Kriterien von 1990, es werden nur die vorläufigen DCVAS Kriterien von 2017 benutzt (DCVAS-Investigators 2017).

DCVAS-Kriterien 2017 für MPA mit Berücksichtigung der Biopsien

Alle 58 Patienten mit klinischer Diagnose MPA erfüllen die EULAR-Empfehlungen für Vaskulitis. 52 dieser Patienten erfüllen die DCVAS Kriterien für MPA, 6 erfüllen diese Kriterien nicht.

DCVAS-Kriterien 2017 für MPA ohne Berücksichtigung der Biopsien

Es ergibt sich keine Änderung bei Vernachlässigung der renalen Biopsien. Weiterhin 6 Patienten erfüllen die Kriterien nicht. Dabei handelt es sich um die gleichen Patienten. Von diesen 6 Patienten sind 5 c-ANCA positiv, einer p-ANCA positiv.

6.3.1.5 Einordnung der Ergebnisse

Bei der GPA werden durch die ACR-Kriterien 1990 bzw. DCVAS-Kriterien 2017 6,6% bzw. 2% der Patienten falsch zugeordnet. Bei der EGPA werden 35,5% bzw. 21% der Patienten falsch zugeordnet. Bei der MPA haben die Biopsien bei Anwendung der ACR-Kriterien keinen Einfluss.

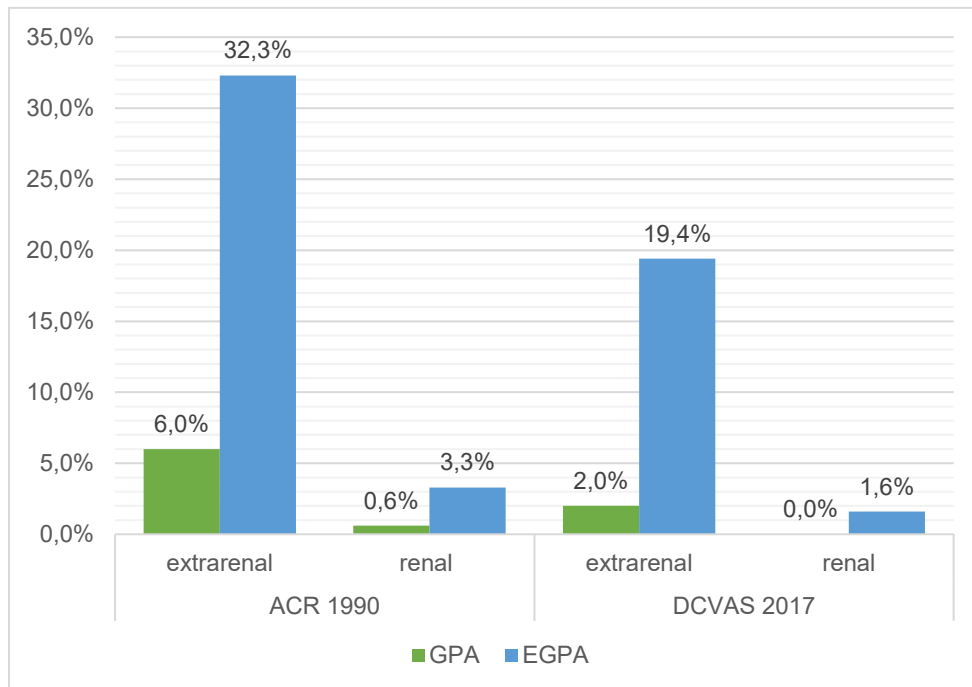


Abbildung 22: Prozentanteil der Patienten mit diagnostisch relevanten extrarenalen oder renalen Biopsien.

6.3.2 Diagnosestellung nach dem EMA-Algorithmus

Eine weitere Möglichkeit die diagnostische Relevanz der Biopsien zu untersuchen, ist, ihren Einfluss auf einen anerkannten Algorithmus zur Diagnosefindung zu beschreiben. Watt et al beschrieben 2007 einen Algorithmus, welcher Patienten mit vordiagnostizierter, primärer, systemischer Vaskulitis den vier Erkrankungen GPA, EGPA, MPA oder PAN zuweisen sollte. Dieser teilt die Patienten anhand der Lanham Kriterien, der ACR-Kriterien, der Histologie, dem ANCA-Status und verschiedenen Surrogatparametern einer Erkrankung zu, oder aber bestimmt sie als unklassifizierbar (Watts et al. 2007). Zunächst wird dargestellt, wie die Patienten der Jenenser Vaskulitiskohorte unter Berücksichtigung sämtlicher Informationen eingeteilt werden. Anschließend soll dargestellt werden, wie sich die Einteilung ändern, wenn man die extrarenalen Biopsie nicht berücksichtigt, wenn man die Nierenbiopsien nicht

berücksichtigt oder aber, wenn man keine der durchgeführten Biopsien in den Diagnosealgorithmus mitaufnimmt.

6.3.2.1 Einschlusskriterien und Anwendung des Diagnosealgorithmus

Zunächst müssen die von Watt et al definierten Ein und-Ausschlusskriterien berücksichtigt werden. Diese Kriterien sind um einiges strenger als die bisher verwendeten Diagnoseempfehlungen für Vaskulitis der EULAR Gruppe (Hellmich et al. 2007). Es müsse die Punkte a-c erfüllt sein (Watts et al. 2007):

- a. Klinische Zeichen und Symptome die charakteristisch für eine AAV oder PAN sind
- b. Vaskulitis in der Histologie, positiver ANCA-Status, Vaskulitis beweisende Bildgebung oder relative Eosinophilie von >10%
- c. Ausschlusskriterien: Malignität/ Infektionen/ andere rheumatische Erkrankungen/ Vaskulitis Mimikry

Eine genaue Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte unter 5.2.3. Es können nur 197 der Patienten eingeschlossen werden. Diese Patienten haben folgende klinische Diagnosen: GPA, EGPA, MPA (n= 110; 38; 49).

Zuteilung der Patienten zu den verschiedenen Krankheiten.

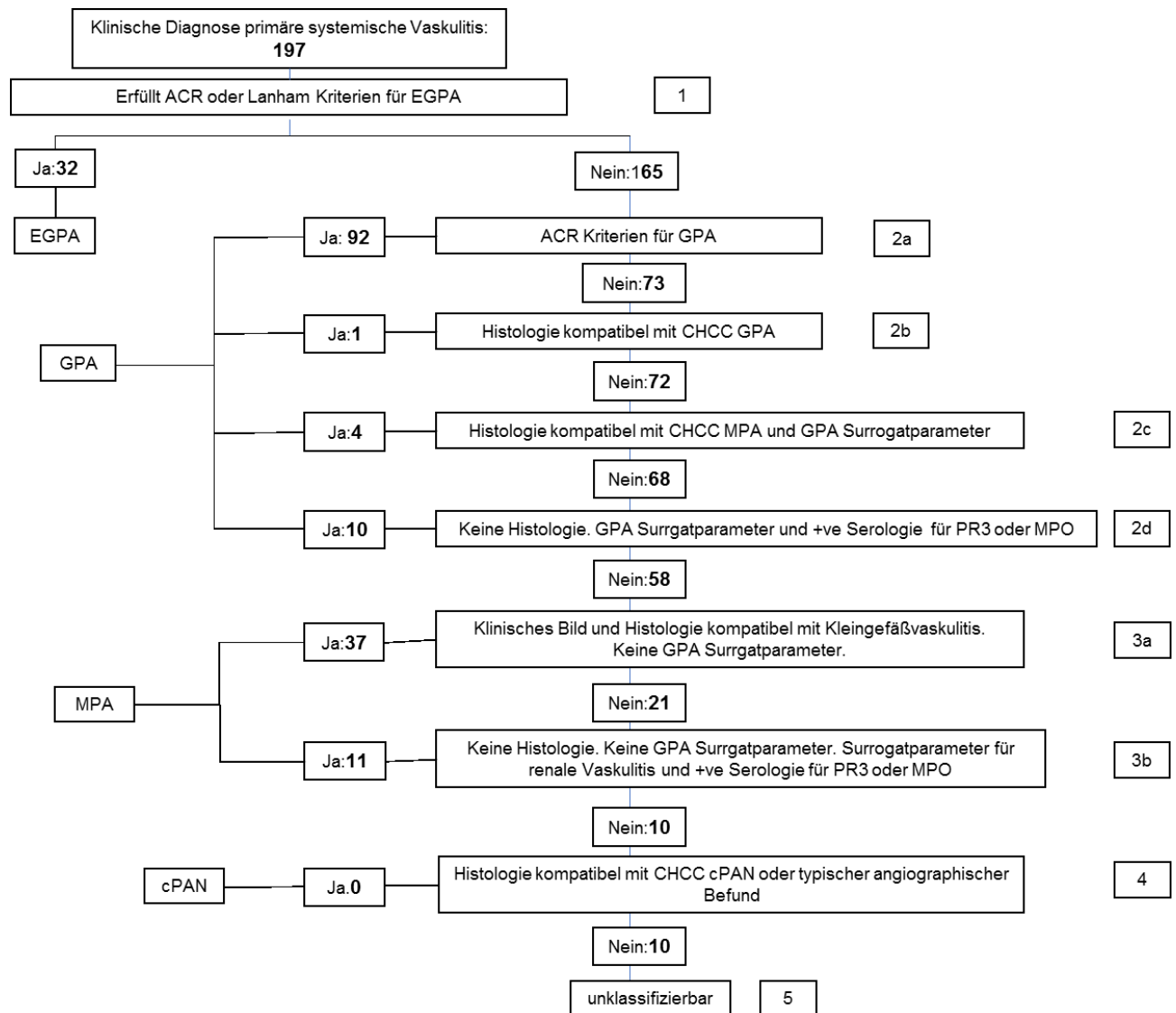


Abbildung 23: Anwendung des EMA-Algorithmus auf die Jenenser Vaskulitis-Kohorte mit Biopsien

Durch den EMA-Algorithmus werden 32 Patienten als EGPA, 107 als GPA und 48 als MPA klassifiziert. 10 Patienten sind unklassifizierbar.

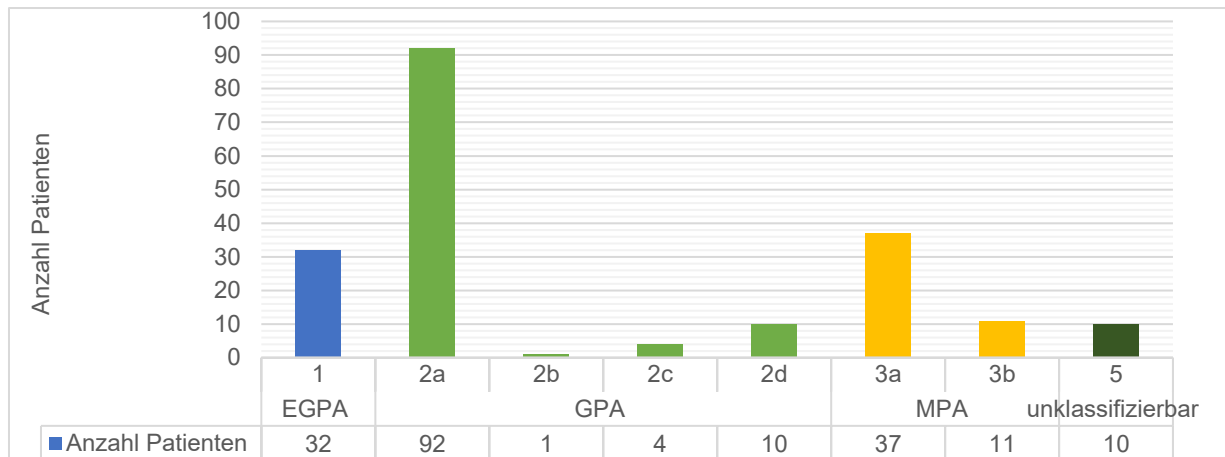


Abbildung 24: Klassifikation der Patienten nach dem EMA Algorithmus

6.3.2.2 Anwendung des Diagnosealgorithmus ohne Einbeziehung der histologischen Befunde

Hier werden die Befunde sowohl der renale wie auch der extrarenalen Biopsien nicht berücksichtigt.

Einschlusskriterien

Es können nur 196 statt 197 Patienten eingeschlossen werden. Der Patient, der nun ausgeschlossen werden muss, ist ein GPA-Patient mit negativem ANCA-Status und einer granulomatösen Entzündung im HNO-Biopsiefund, welcher ohne diese Biopsie keines der Kriterien unter B erfüllt.

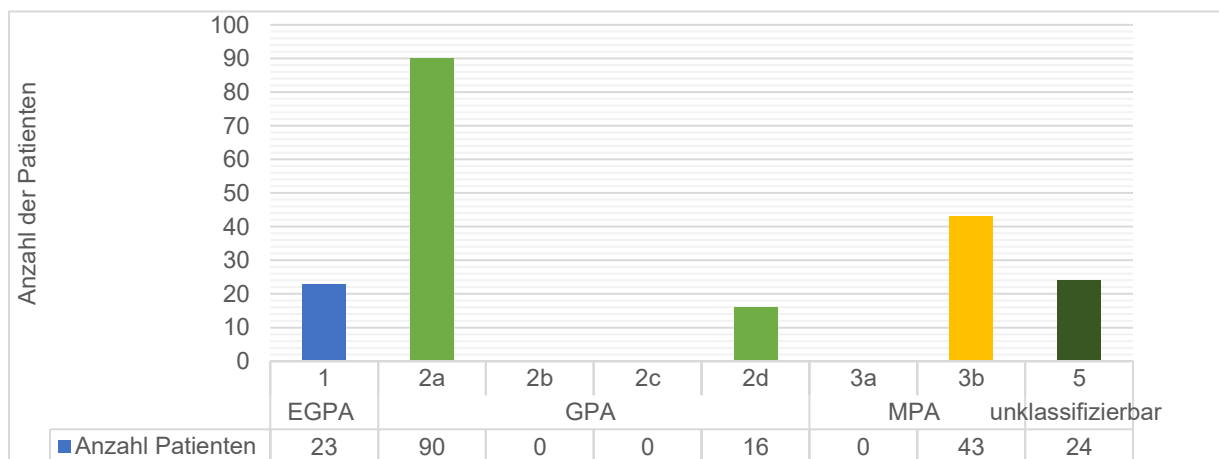


Abbildung 25: Klassifikation der Patienten nach dem EMA-Algorithmus bei Vernachlässigung der Biopsie

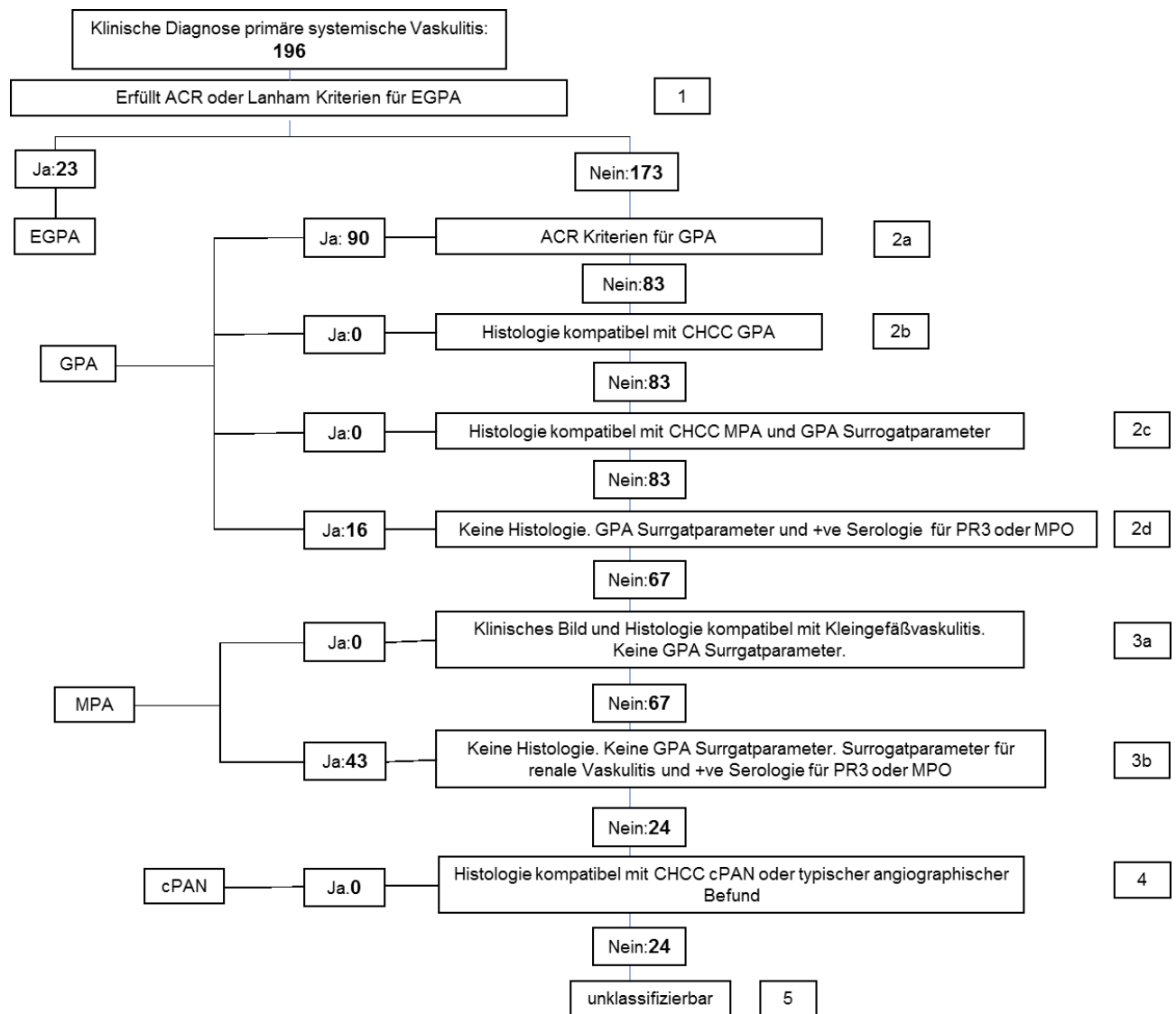


Abbildung 26: Anwendung des EMA-Algorithmus auf die Jenenser Vaskulitis-Kohorte ohne Biopsien

Klassifikationen mit und ohne Biopsien

Um die Unterschiede, welche sich durch Vernachlässigung der Biopsien ergeben, darzustellen, werden die absoluten Zahlen als Tabelle dargestellt.

Tabelle 30: Klassifikation der Jenenser Vaskulitiskohorte durch den EMA-Algorithmus mit und ohne Biopsien

Klassifikation mit Biopsie		Klassifikation ohne Biopsie				
		GPA	EGPA	MPA	unklassifizierbar	Kein Einschluss
GPA	107	102	0	2	2	1
EGPA	32	4	23	0	5	0
MPA	48	0	0	41	7	0
unklassifizierbar	10	0	0	0	10	0
Gesamt	197	106	23	43	24	1

Änderung in der Diagnosezuordnung

Am auffälligsten sind die Änderungen in der Klassifikation der Patienten, welche initial als EGPA klassifiziert wurden. Von den 32 EGPA-Patienten wurden bei Weglassen der Biopsie 4 Patienten als GPA klassifiziert und 5 als unklassifizierbar eingestuft.

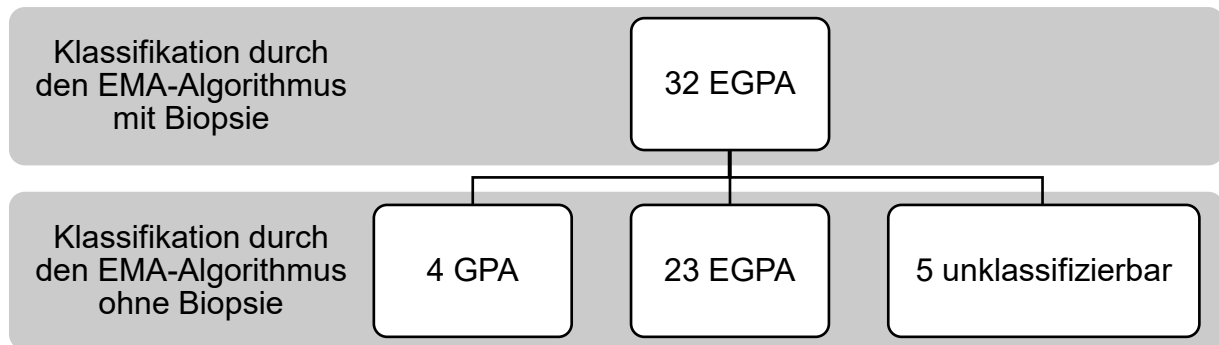


Abbildung 27: Klassifikationsänderungen bei Vernachlässigung der Biopsien bei EGPA-Patienten

Von den Patienten, welche ursprünglich als GPA klassifiziert wurden, werden ohne Biopsie zwei Patienten als MPA klassifiziert und zwei Patienten als unklassifizierbar eingestuft. Ein Patient kann nicht in den Algorithmus aufgenommen werden, da er die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt.

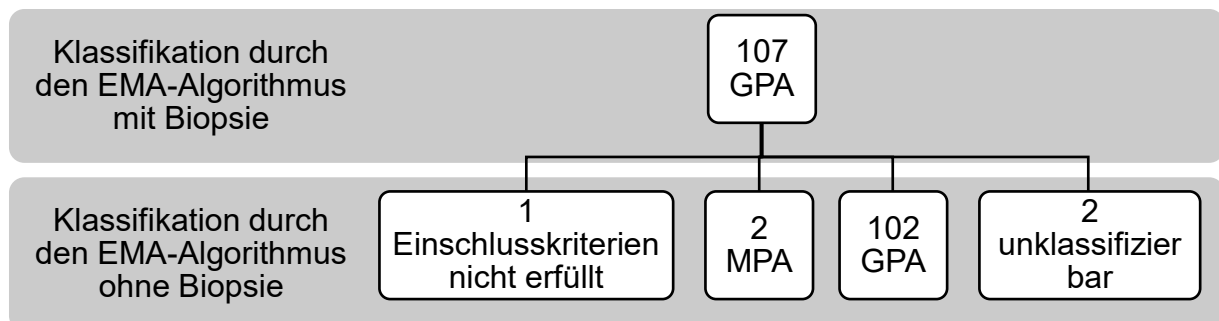


Abbildung 28: Klassifikationsänderungen bei Vernachlässigung der Biopsien bei GPA-Patienten

Bei den als MPA klassifizierten Patienten werden ohne die Verwendung der Biopsien 7 Patienten als unklassifizierbar eingestuft.

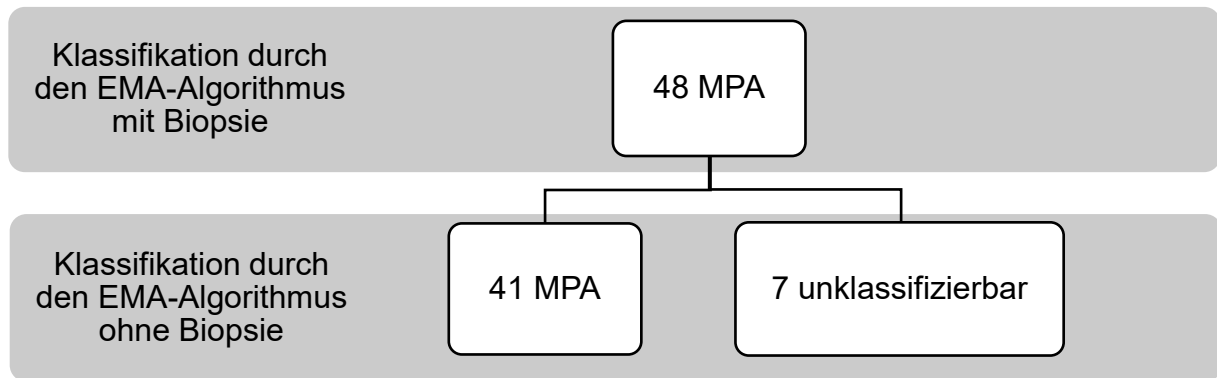


Abbildung 29: Klassifikationsänderungen bei Vernachlässigung der Biopsien bei MPA-Patienten

Insgesamt wurden also 89,3% der Patienten sowohl mit, als auch ohne Biopsie gleich klassifiziert. 7,1% wurde ohne Biopsie als unklassifizierbar eingestuft, 3,1% wurden jeweils mit und ohne Biopsie unterschiedlich klassifiziert und 0,5% erfüllt ohne Biopsie die Einschlusskriterien nicht mehr.

Relevante Biopsiebefunde

GPA-Patienten

5 Patienten wurden bei Vernachlässigung ihrer Biopsien falsch zugeordnet. Ein Patient erfüllte die Einschlusskriterien nicht mehr. Diese Biopsien weisen alle eine granulomatöse Entzündung auf und wurden folgenden Organen entnommen: Niere (n=2), HNO-Trakt (n=1), Lunge (n=1), Orbita (n=1). Zwei (40%) der Patienten waren ANCA-negativ, drei (60%) waren ANCA-positiv.

EGPA-Patienten

9 Patienten wurden bei Vernachlässigung ihrer Biopsien falsch zugeordnet. Sechs (66%) dieser Patienten waren ANCA-negativ, drei waren ANCA-positiv. Die Biopsien weisen allen eine Eosinophilie auf und wurden folgenden Organen entnommen:

Tabelle 31: Für die Klassifikation der EGPA-Patienten relevanten Biopsiebefunde

Biopsie mit Eosinophilie	Anzahl Patienten
Niere	2
HNO-Trakt	3
Lunge	1
mehrere*	3
Gesamt	9

* Die Patienten besaßen Eosinophilie in folgenden Organen: Ein Patient in zwei HNO-Biopsien, ein Patient in Haut und Endomyokard und ein Patient in HNO-Trakt und Orbita

MPA

Sieben Patienten wurden bei Vernachlässigung ihrer Biopsie als unklassifizierbar eingestuft. Alle 7 Patienten wiesen eine Nierenbiopsie mit Glomerulonephritis auf. Alle sieben Patienten waren ANCA-positiv.

6.3.2.3 Einordnung der Ergebnisse

Bei der GPA wurden 4,7% der Patienten ohne Biopsie falsch zugeordnet. Betrachtet man nur die extrarenalen Biopsien, wurden ohne diese 2,8% der Patienten falsch zugeordnet. Bei der EGPA wurden 28,1% der Patienten ohne Biopsie falsch zugeordnet. Betrachtet man nur die extrarenalen Biopsien, wurden ohne diese 21,9% der Patienten falsch zugeordnet. Bei der MPA wurden 14,6 % der Patienten ohne Biopsie falsch zugeordnet. Alle diese Biopsien stammten von der Niere.

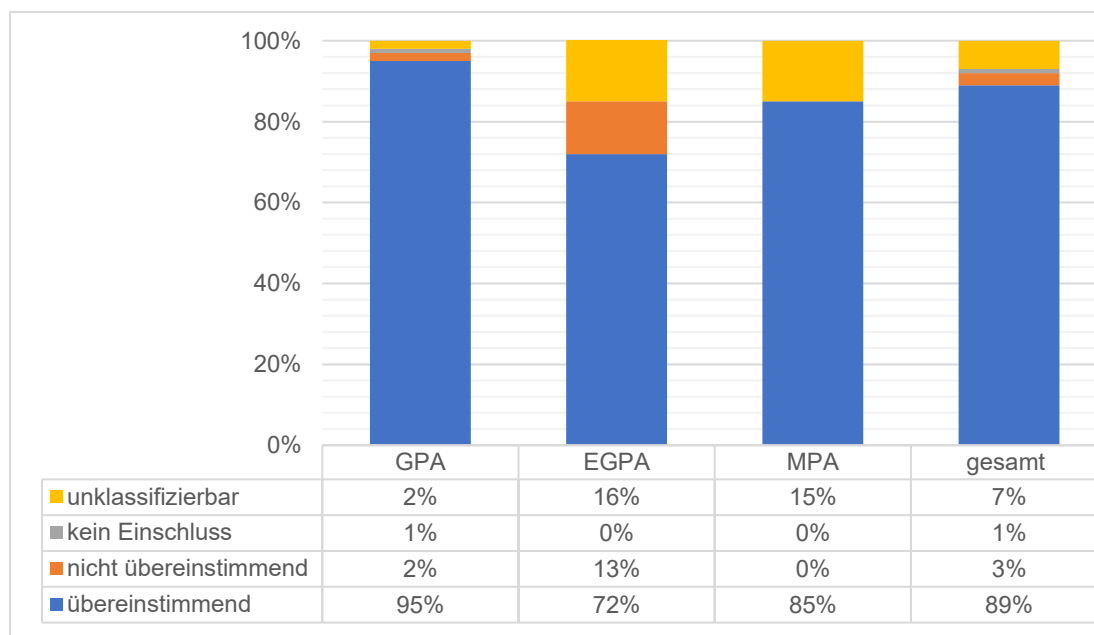


Abbildung 30: Übereinstimmungen der Klassifikationen nach dem EMA Algorithmus (Watts et al. 2007) mit und ohne Berücksichtigung der Biopsien in Prozent

7 Diskussion

Die Diagnostik der ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist eine klinische Herausforderung. Eine rasche und sichere Diagnosefindung ist für die Einleitung der Therapie und für den Verlauf der Erkrankung bedeutend. Aus dem Jahr 2016 gibt es aktualisierte Konsensus-Empfehlungen der EULAR und der European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) zum Management der ANCA-assoziierten Vaskulitis (Yates et al. 2016). Eine dieser Empfehlung befasst sich mit dem Thema der histologischen Diagnostik. Es wird festgestellt, dass eine positive Biopsie immer noch der Goldstandard der Diagnostik ist. Die drei Studien, aus denen die Empfehlung für extrarenale Biopsien gebildet wurde, sind aus den Jahren 1997 (Schnabel et al. 1997), 1991 (Travis et al. 1991) und 1990 (Devaney et al. 1990). Es wird darin beschrieben, dass die diagnostische Aussagekraft zumindest variiert und vor allem bei HNO-Biopsien nicht sehr hoch ist. Es erscheint deshalb angebracht, den Stellenwert der extrarenalen Biopsien in der heutigen Diagnostik erneut zu bewerten und darzustellen, welche zusätzliche Information sie liefern können. Anhand der umfangreichen klinischen, histologischen und paraklinischen Patientendaten der Jenenser Vaskulitis-Kohorte wurde versucht, die Bedeutung der histologischen Befunde einzuordnen.

Darstellung der relevanten Biopsien

Generell ist wichtig zu wissen, welche Organe vorrangig biopsiert werden sollten, falls sich in mehreren Organsystemen Symptome zeigen. Zunächst wird die Relevanz der verschiedenen Organbiopsien bei GPA-Patienten dargestellt. Bei Anwendung der ACR-Kriterien 1990 für GPA hatten 10 Patienten eine relevante Biopsie, sie erfüllten also ohne diesen histologischen Befund die ACR-Kriterien 1990 oder die Einschlusskriterien nicht mehr. Acht (80%) der Biopsien stammten aus dem HNO-Trakt und zeigten eine granulomatöse Entzündung (n=5) oder eine Vaskulitis (n=3). Zwei weitere Biopsien zeigten Granulome der Lunge und der Niere. Vier (40%) dieser Patienten waren ANCA-negativ. Bei den DCVAS-Kriterien von 2017 für GPA war keine Biopsie relevant zur Erfüllung der Kriterien. Bei der Anwendung des EMA-Algorithmus war bei 5 Patienten eine Biopsie relevant. Diese stammen aus der Niere (n=2), der Orbita (n=1), der Lunge (n=1), und dem HNO-Trakt (n=1). Zwei (40%) dieser Patienten waren ANCA-negativ (Lunge, HNO-Trakt), drei (60%) waren ANCA-positiv (Niere, Orbita). Bei der Einteilung der extrarenalen Biopsien nach Maguchi ist der Anteil der

kompatiblen und typischen Biopsien im HNO-Trakt bei GPA-Patienten größer als in allen anderen Organsystemen. 35,3% der HNO-Biopsien von GPA-Patienten waren kompatibel oder typischen, im Vergleich dazu nur 16,6% der Lungen-Biopsien. Dies lässt sich nicht durch das häufigere Auftreten von HNO-Symptomatik im Vergleich zur Lungen-Symptomatik (66,2% vs. 57,8%) erklären, da eine Biopsieentnahme aus dem HNO-Trakt bzw. der Lunge nur erfolgte, wenn es jeweils einen klinischen Anhalt auf Beteiligung des Organsystems gab. Prozentual gesehen liefert also, bei jeweils entsprechender Klinik, eine HNO-Biopsie eher einen diagnostisch relevanten Befund als eine Lungenbiopsie. Deshalb erscheint eine HNO-Biopsie zur Klassifikation und Diagnostik sinnvoll. Diese ergänzt das klinische Bild gut und ist risikoärmer als eine Lungenbiopsie.

Unabhängig von dieser Untersuchung der extrarenalen Biopsien muss weiterhin davon ausgegangen werden, dass Nierenbiopsien der Goldstandard zur Sicherung einer nekrotisierenden pauci-immunen Vaskulitis sind. Die diagnostische Ausbeute der Nierenbiopsien ist deutlich größer als bei den extrarenalen Biopsien. 71,7% (n=76) der Nierenbiopsien von GPA-Patienten waren auffällig und liefern somit einen entscheidenden Hinweis für das Vorliegen einer Kleingefäßvaskulitis. Eine Differenzierung zwischen GPA und MPA ist durch diesen Befund jedoch nicht möglich.

Bei den EGPA-Patienten waren extrarenale Biopsien generell häufiger relevant zur endgültigen Diagnosefindung, als bei GPA und MPA-Patienten. Bei Anwendung der ACR-Kriterien 1990 hatten 22 Patienten 26 Biopsien mit der notwendigen Eosinophilie (n=21) oder Vaskulitis (n=5). 35% (n=9) bzw. 42% (n=11) dieser Biopsien stammten aus dem HNO-Trakt bzw. der Lunge, die übrigen Biopsien wurden der Haut (n=1), dem Endomyokard (n=1), dem Muskel (n=1), der Niere (n=2) und der Orbita (n=1) entnommen. 59% (n=13) dieser Patienten waren ANCA-negativ. Bei Anwendung der DCVAS-Kriterien von 2017 waren bei 13 Patienten Biopsien zur Erfüllung der Kriterien nötig. Diese stammten zu 61,5% (n=8) aus der Lunge, die übrigen aus dem Muskel, der Haut, der Niere dem HNO-Trakt und dem Endomyokard. Neun (69,2%) der Patienten waren ANCA-negativ. Bei Anwendung des EMA-Algorithmus benötigten 9 Patienten eine Biopsie. Sie stammten aus dem HNO-Trakt (n=5), der Niere (n=2) der Lunge (n=1) und dem Endomyokard (n=1). Sechs (66%) dieser Patienten waren ANCA-negativ. Insgesamt sind bei EGPA-Patienten vor allem HNO und Lungen-Biopsien diagnostisch relevant. Unabhängig von diesen Untersuchungen waren 29,9%

der Lungenbefunde bei EGPA-Patienten kompatibel oder typisch, 8,9% der der HNO-Biopsien und sogar 31,3 % der Haut-Biopsien. Da bei der EGPA generell ein höherer Bedarf an Biopsien besteht, um zu einer Diagnose zu kommen, kann hier vor allem die relativ risikoarme Entnahme von HNO- und Haut-Biopsien bei entsprechender Klinik als sinnvoll bewertet werden. 59 % bzw. 66% der Patienten mit diagnostischer Biopsie bei Anwendung der ACR-Kriterien bzw. des EMA-Algorithmus hatten einen negativen ANCA-Status. Mit Hilfe einer Biopsie ist es also auch bei ANCA-negativen Patienten möglich eine EGPA zu diagnostizieren. Die Eosinophilie, als entscheidender histologischer Befund, kann häufig auch bei ANCA-negativen Patienten nachgewiesen werden. Bei negativem ANCA-Status und bestehendem klinischen Verdacht für eine EGPA scheint es also sinnvoll, eine HNO- Haut oder Lungenbiopsie durchzuführen, um so zu einer sicheren Diagnose zu kommen.

Für die MPA waren in dieser Kohorte ausschließlich Nierenbiopsien diagnostisch relevant. Dies liegt unter anderem daran, dass die diagnostische Relevanz der Biopsien bei der MPA schlechter untersucht werden konnte, da keine ACR-Kriterien 1990 zur Verfügung stehen. Weiterhin wurden nur sehr wenig extrarenale Biopsien von MPA-Patienten dokumentiert. Insgesamt wiesen nur 25,8% (n=15) der MPA-Patienten eine extrarenale Biopsie auf. Beispielsweise die Lungenbeteiligung war bei MPA-Patient geringer als bei GPA-Patienten (39,7% vs. 57,8%), was die geringere Anzahl an Lungenbiopsien erklärt. Generell steht bei der MPA die nekrotisierende pauci-immune Glomerulonephritis im Vordergrund und ist bei 90% der Patienten vorhanden (Holl-Ulrich 2010). In der Jenenser Vaskulitis-Kohorte waren 78,2% (n=43) der Nierenbiopsien auffällig. Deshalb erscheint eine Nierenbiopsie zur Diagnose dieser Erkrankung ausreichend.

Darstellung von prädiktiven Parametern für diagnostisch relevante Biopsien

Ob bei der geringen diagnostischen Aussagekraft von Biopsien, vor allem bei GPA-Patienten, der diagnostische Eingriff gerechtfertigt ist, muss diskutiert werden. Pagnoux schreibt dazu, die Notwendigkeit von Biopsien bei Patienten mit typischer Klinik und positiven ANCA-Status sei eine Einzelfallentscheidung und müsse für jeden Patienten diskutiert werden (Pagnoux 2016). Um diese Einzelfallentscheidung treffen zu können, ist es für den Kliniker wichtig zu wissen, welche allgemeinen Kriterien eine diagnostisch relevante Biopsie wahrscheinlicher machen. In der deskriptiven Analyse

der Biopsiebefunde der Jenenser Vaskulitis-Kohorte wiesen vor allem folgende Konstellationen auffällige Biopsiebefunde auf.

1. Unbehandelte Patienten mit erfüllten ACR-Kriterien
2. GPA- und EGPA-Patienten mit positivem ANCA-Status
3. Befunde von Organen mit hohem BVAS-Subscore im betreffenden Organ
4. Biopsiebefunde von EGPA-Patienten mit hohen Leukozytenwerten
5. Biopsiebefunde von EGPA-Patienten, welche möglichst bald nach Symptombeginn entnommen wurden
6. Lungenbefunde von Lungen-Teilresektionen, bei erhöhten CRP und Leukozytenwerten, sowie bei vorhandenen Lungeninfiltraten
7. HNO-Befunde von Patienten mit Hörverlust sowie bei erhöhten CRP und Leukozytenwerten
8. Nierenbefunde von GPA-Patienten mit erhöhten BSG und Kreatininwerten, Hämaturie und Proteinurie
9. Nierenbefunde von MPA-Patienten mit erhöhten Leukozytenwerten und Hämaturie

Diese Konstellationen lassen Raum für allgemeine Empfehlungen zur Biopsieentnahme. Eine Empfehlung ist, die Biopsien während einer hohen Krankheitsaktivität zu entnehmen, also im akuten Schub, welcher mit einem hohen BVAS Subscore des Organs und erhöhten Entzündungswerten einhergeht. Hier steigt die Wahrscheinlichkeit eine pathologische Biopsie zu erhalten. Außerdem ist es sinnvoll, die Biopsie vor Beginn einer Therapie zu entnehmen, da dies die Wahrscheinlichkeit für einen auffälligen Biopsiebefund signifikant erhöht.

In der Kohorte der GPA- und EGPA-Patienten fand sich in den extrarenalen Biopsien signifikant öfter eine Vaskulitis, wenn die Patienten ANCA-positiv waren. Ist bei einem EGPA-Patienten also der ANCA-Status negativ, ist es eher unwahrscheinlich, dass eine Biopsie den gewünschten Nachweis einer Vaskulitis liefert. Wahrscheinlicher ist hier der Nachweis einer eosinophilen Gewebsinfiltration. Dieser Zusammenhang wurde in der Literatur bereits öfter beschrieben. Vor allem bei EGPA-Patienten geht man davon aus, dass es verschiedene, vom ANCA-Status abhängige Phänotypen der Erkrankung gibt (Moosig 2014, Vaglio et al. 2012). Bei einem positiven ANCA-Status steht demnach die Vaskulitis im Vordergrund. Dies konnte in der Jenenser Vaskulitis-Kohorte für GPA- und EGPA-Patienten gemeinsam gezeigt werden. Jedoch konnten

aufgrund der geringen Fallzahlen von ANCA-positiven Patienten mit EGPA bzw. ANCA-negativen Patienten mit GPA keine statistisch signifikante Untersuchung der Erkrankungen einzeln erfolgen. Zur besseren Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Vaskulitis in einer Biopsie und dem ANCA-Status werden also nochmals größere Fallzahlen der einzelnen Erkrankungen benötigt.

Bei EGPA-Patienten konnte in der untersuchten Kohorte gezeigt werden, dass eine mit dem Symptombeginn zeitnahe Biopsieentnahme relevant ist. Bei einem geringeren Zeitverlust erhöht sich signifikant die Wahrscheinlichkeit, eine auffällige Biopsie zu gewinnen. Zwar beschreiben Jerrentrup et al in einer Fallstudie, dass eine Vaskulitis bei EGPA-Patienten in der Regel erst viele Jahre nach Beginn der Symptome nachweisbar ist (Jerrentrup et al. 2017). Es ist jedoch nicht die Vaskulitis das wegweisende pathologische Merkmal zur Klassifikation einer EGPA, sondern die Eosinophilie. Laut Parent et al läuft die EGPA üblicherweise in drei Phase ab: die Prodromalphase, die eosinophile Phase und die Vaskulitis-Phase, wobei letztere Jahre nach der Prodromalphase eintreten kann (Parent et al. 2014). In der eosinophilen Phase lassen sich bereits typische Merkmale nachweisen, vor allem eine Eosinophilie, aber auch Nekrosen oder Granulome. Auffällige Biopsien wurden bei den Jenenser EGPA-Patienten demnach am ehesten in der eosinophilen Phase gewonnen, welche zeitlich vor der Vaskulitis-Phase liegt. Dieser zeitliche Parameter spielt vor allem bei EGPA-Patienten eine Rolle, da ein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen der Erkrankung (GPA, EGPA oder MPA) und der Zeitdauer bis zur ersten Biopsie ($p < 0,001$). Bei EGPA-Patienten ist diese Zeitdauer durchschnittlich am längsten, so dass der Einfluss des Zeitverlustes bis zur Biopsie gut dargestellt werden kann. Jedoch ist diese Empfehlung schwer zu realisieren und muss kritisch gesehen werden. Die ersten Symptome bei EPGA Patienten sind oftmals unspezifisch und rechtfertigen noch keine Biopsie. Vermutlich führen vor allem gravierende Erstsymptome wie Polyneuropathie, oder ausgeprägte Lungenproblematik zu einer schnellen Biopsie. Diese sind, aufgrund des ausgeprägten Organbefalls, eher positiv. Eine Biopsie bei unspezifischen Allgemeinsymptomen oder Asthma ist wohl auch bei frühzeitiger Durchführung selten diagnostisch wegweisend.

Weiterhin wurde gezeigt, dass Lungenteilresektionen eher pathologische Befunde liefern als eine Biopsieentnahme durch Bronchoskopie. Jedoch ist eine Lungenteilresektion zu diagnostischen Zwecken selten indiziert. Wenn bereits Infiltrate

in der Lunge im Röntgen-Thorax gesichert wurden, steigt ebenfalls die Wahrscheinlichkeit einer auffälligen Biopsie. Eine Biopsie der Lunge wäre hier also hilfreich, um Differentialdiagnosen der Infiltrate wie Pneumonie, Karzinome oder Mykosen auszuschließen.

Darstellung der Relevanz von Biopsien zur Anwendung der ACR-Kriterien 1990 und DCVAS 2017

Um die ACR-Kriterien bei einem Patienten anwenden zu dürfen, muss zunächst eine Vaskulitis bei diesem Patienten nachgewiesen werden. Hierfür wurden die EULAR-Empfehlungen verwendet (Hellmich et al. 2007). Untersucht wurde, wie oft eine Biopsie zur Erfüllung dieser Empfehlungen notwendig war. Bei 8% (n=5) der EGPA-Patienten und 2% (n=3) der GPA-Patienten war eine Biopsie notwendig zur Erfüllung der Vaskulitis-Kriterien. Keiner dieser Patienten hatte einen nachgewiesenen positiven ANCA-Status. Bei der GPA erfüllen die meisten Patienten die Voraussetzungen für eine Vaskulitis bereits durch Surrogatparameter wie z.B. ANCA-Status, Erythrozytenzylinder/ dysmorphe Erythrozyten oder Mononeuritis multiplex, nur 2% benötigen zusätzlich eine Biopsie. Dies spricht nicht für eine große Relevanz der Biopsiebefunde zum Nachweis einer Vaskulitis bei GPA-Patienten in der Jenenser Vaskulitis-Kohorte. Jedoch wird hier davon ausgegangen, dass Surrogatparameter ein vollwertiger Ersatz für eine Biopsie sind. Dies ist jedoch nicht der Fall. Laut (Yates et al. 2016) sind Biopsien immer noch der Goldstandard zum Nachweis einer Vaskulitis. Ohne sicheren Nachweis einer Vaskulitis ist es möglicherweise nicht gerechtfertigt andere Differentialdiagnosen zu vernachlässigen.

Weiterhin wurde untersucht, wie wichtig Biopsien bei der Erfüllung der ACR-Kriterien 1990 (Masi et al. 1990, Leavitt et al. 1990) und der DCVAS-Kriterien von 2017 sind. Die ACR-Kriterien für GPA werden bereits seit längerem diskutiert und sollen durch die DCVAS-Kriterien von 2017 ersetzt werden. Es können nun die Kriterien von 1990 und die vorläufigen Kriterien von 2017 verglichen werden. Für die Erfüllung der ACR-Kriterien 1990 waren die Biopsien in 6,6% relevant für die Diagnosestellung. Für die Erfüllung der vorläufigen DCVAS-Kriterien von 2017 waren die Biopsien nicht relevant. Die 2% falsch zugeordneten Patienten der vorläufigen DCVAS-Kriterien von 2017 waren durch die vorhergehende Anwendung der EULAR Vaskulitis-Empfehlungen entstanden. Die Sensitivität und Spezifität der ACR-Kriterien 1990 für GPA ohne Biopsien war immer noch 92,9% und 94,2% und es ergab sich eine als gut zu

bewertende negative Likelihood ratio von 0,085. Die Sensitivität der GPA DCVAS-Kriterien von 2017 veränderte sich ohne Biopsien nicht, während die Spezifität auf 83,3% sank. Diese Verschlechterung der Spezifität entsteht durch die drei Patienten, welche die EULAR Vaskulitis-Empfehlungen nicht mehr erfüllen. Bei entsprechenden eigenen Einschlusskriterien der DCVAS-Kriterien könnte die Spezifität ohne Biopsien also unverändert bleiben. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine GPA ohne Biopsie nicht mehr als GPA erkannt wird, ist folglich gering, vor allem bei Anwendung der neuen Kriterien. Ein wichtiger Grund für den geringen Einfluss der Biopsien bei den Kriterien für GPA ist, dass das geforderte Merkmal, die granulomatöse Entzündung, selten in den pathologischen Befunden beschrieben wurde. In der Jenenser Vaskulitis-Kohorte wiesen lediglich 18,8% der Patienten mit klinischer Diagnose GPA eine granulomatöse Entzündung in der Biopsie auf, während in einer ähnlichen Untersuchung von Maguchi et al. nur 27% der Patienten Granulome aufwiesen (Maguchi et al. 2001). Die Seltenheit dieses Merkmals verhindert, dass es eine wichtige Rolle in der Diagnostik spielt. Nur 6.6% aller GPA-Patienten hatten ein Granulom in der Biopsie, ohne gleichzeitig mindestens zwei weitere der ACR-Kriterien zu erfüllen. Es kann also die Hypothese aufgestellt werden, dass Patienten, bei denen ein Granulom in der Biopsie gesichert wurde, oft weitere typische Befunde für eine GPA aufweisen. Somit sind die klinischen Befunde und der ANCA-Status vermutlich bereits hinweisend auf die jeweilige Erkrankung. Diese klinischen Befunde, Laborparameter und weitere Surrogatparameter können jedoch die Durchführung einer Biopsie für die Klassifikation durch ACR-Kriterien nur teilweise ersetzen. Der entscheidende Beitrag der Granulome in Biopsie ist ihre relativ hohe Spezifität. Diese ist jedoch nur in Kombination mit dem klinischen oder histopathologischen Bild einer Vaskulitis gegeben. Die Spezifität der Granulome liegt in der Jenenser Vaskulitis-Kohorte bei 93,1%. Dies heißt aber auch, dass es in der Jenenser Vaskulitis-Kohorte Patienten mit granulomatöser Entzündung in der Biopsie gibt, welche die ACR-Kriterien nicht erfüllen (n=2,7%). Bei diesen Patienten fehlt also das entsprechende klinische Bild einer Vaskulitis. Der Nachweis eines positiven ANCA-Status hingegen ist nicht in diesem Maß von anderen Faktoren abhängig, sondern kann standardisiert als positiv oder negativ erhoben werden. Insgesamt muss kritisch betrachtet werden, wie stark Biopsiebefunde, speziell die Granulome, in den neuen GPA-Kriterien gewichtet werden sollen. In den neuen Kriterien der DCVAS Gruppe erfolgte bereits eine unterschiedliche Gewichtung der Kriterien, so dass ein positiver ANCA-Status 5 Punkte, ein Granulom in der Biopsie

jedoch nur 2 Punkte liefert (DCVAS-Investigators 2017). Es wird somit zusätzlich zu einem Granulom ein entsprechendes klinisches Bild gefordert, während ein positiver c-ANCA-Status bei fehlenden Negativkriterien alleine die erforderliche Punktzahl für die Diagnosestellung liefert. Betrachtet man die Ergebnisse der Jenenser Vaskulitis-Kohorte, so sind die DCVAS-Kriterien von 2017 auch ohne die Durchführung einer Biopsie anwendbar. Sie sorgen durch die unterschiedliche Gewichtung der Parameter für einen stärkeren Einfluss der häufigen Befunde (sinunasale Erkrankung, c-ANCA Status) gegenüber den selten (Granulome in Biopsie, Hörverlust).

Für die EGPA-Patienten waren vor allem extrarenale Biopsien von entscheidender Bedeutung. Es war bei Verwendung der ACR-Kriterien 1990 bei 35,5% bzw. bei Verwendung der DCVAS-Kriterien von 2017 bei 21,4% der Patienten eine Biopsie notwendig für die Klassifikation als EGPA. Hauptsächlich Lungenbiopsien zeigten die für die ACR-Kriterien bzw. die vorläufigen DCVAS-Kriterien notwendige Eosinophilie. Die Spezifität und Sensitivität der ACR-Kriterien 1990 sinkt ohne Biopsien auf 85,7% bzw. 58,3% in der Jenenser Kohorte. Die negative Likelihood ratio beträgt 0,48. Die Spezifität und Sensitivität der DCVAS-Kriterien von 2017 sinkt ohne Biopsien auf 80% bzw. 78,8% in der Jenenser Kohorte. Bei diesen Werten kann eine EGPA weder sicher identifiziert, noch sicher ausgeschlossen werden und eine klinische Anwendung ohne Biopsie erscheint nicht sinnvoll. Auch liegt die ursprünglich beschriebene Sensitivität und Spezifität der ACR-Kriterien 1990 mit Biopsie bei 85% bzw. 99,7% (Masi et al. 1990). Somit sinken die Werte der Sensitivität bei Nichtberücksichtigung der Biopsie noch weiter. Generell kann durch die ACR-Kriterien von 1990 eine EGPA nicht in jedem Fall sicher klassifiziert werden. Durch Entnahme von Biopsien lässt sich die Sensitivität etwas verbessern, jedoch werden bei 85% immer noch zu viele Patienten nicht als EGPA erkannt. Deshalb wurden neue Kriterien für EGPA anhand einer großen, multizentrischen Kohorte unter Berücksichtigung zeitgemäßer diagnostischer Modalitäten entwickelt (DCVAS-Investigators 2017). Sie enthalten weiterhin das Kriterium der Gewebseosinophilie in der Biopsie. Die Zweckmäßigkeit der Aufnahme der Biopsien in die neuen Kriterien wird von den Ergebnissen der Jenenser Vaskulitis-Kohorte bestätigt. Die Biopsien haben bei allen angewandten Methoden zu einer Verbesserung der Diagnosesicherheit geführt. Auch war die Gewebseosinophilie das häufigste typische histologische Merkmal der EGPA-Biopsien der Jenenser Vaskulitis-Kohorte. 67% der Patienten mit der klinischen Diagnose EGPA wiesen eine Gewebseosinophilie auf. Im Gegensatz dazu fand sich das ebenfalls typische

Granulom nur bei 10% der Patienten. Eine Einschränkung der Eosinophilie ist jedoch ihre mangelnde Spezifität. Sie kann auch für eine allergische Genese der Symptomatik sprechen, oder für ein Hypereosinophiles Syndrom (Pessoa Santos et al. 2017). Dies zeigt sich auch in der Jenenser Vaskulitis-Kohorte. 20,6% der Patienten mit Eosinophilie in der Biopsie erfüllten die ACR-Kriterien 1990 nicht. Es ergibt sich eine Spezifität von 79,3%. Eine ausreichende Spezifität erreicht die Gewebseosinophilie nur in Kombination mit dem klinischen oder histologischen Nachweis einer Vaskulitis und ist somit von diesem abhängig.

Da für die MPA-Patienten keine ACR-Kriterien 1990 vorhanden sind (Watts et al. 2015), wurden hier nur die Kriterien von 2017 angewendet. Hier ergab sich durch das Weglassen der Biopsien keinerlei Änderung in der Klassifikation der Patienten. Dies liegt vor allem an dem großen Einfluss des ANCA-Status in den neuen Kriterien. Ein positiver p-ANCA Status bringt 6 Punkte, während 5 Punkte ausreichend für die Klassifikation als MPA sind. 82,8% der Patienten mit klinischer Diagnose MPA der Jenenser Vaskulitis-Kohorte sind p-ANCA positiv. Von den 6 Patienten, welche mit und ohne Biopsie nicht als MPA klassifiziert werden konnten, waren 5 c-ANCA positiv. Durch die neuen Kriterien für MPA wird also jeder p-ANCA positive Patienten, welcher keine Surrogatparameter für GPA oder EGPA aufweist, als MPA klassifiziert. Eine Überschneidung mit GPA und EGPA wird durch die Minuskriterien sinusale Erkrankung, c-ANCA Positivität und Eosinophilie im Serum verhindert. Ist keines dieser Minuskriterien vorhanden, reicht ein positiver p-ANCA Status in Zukunft aus, um eine MPA zu klassifizieren.

Darstellung der Relevanz von Biopsien bei Anwendung des EMA-Algorithmus

Die Anwendung des EMA-Algorithmus mit und ohne Einbeziehung der Biopsien soll die Relevanz der Biopsien bei der Diagnostik von GPA, EGPA und MPA aufzeigen. Es zeigten sich deutliche Unterschiede für die einzelnen Erkrankungen. GPA-Patienten wurden zu 2,8% ohne extrarenale Biopsie falsch eingestuft, EGPA-Patienten zu 21,9%. Ein wichtiger Grund hierfür ist die Aufnahme des positiven ANCA-Status in den Algorithmus für GPA-Patienten. Bei der GPA ist ein positiver ANCA-Status um einiges häufiger als eine positive Biopsie, so dass dieser meist den Nachweis eines Granuloms überflüssig macht. Für die Klassifizierung als EGPA spielte der ANCA-Status keine Rolle. Nur etwa 40% der EGPA-Patienten in der Literatur (Jerrentrup et al. 2017) und 21,2% (n=20) in der Jenenser Vaskulitis-Kohorte weisen einen positiven ANCA-Status

auf, so dass eine Aufnahme des ANCA-Status in den Algorithmus nicht sinnvoll erscheint. Dieses Fehlen eines richtungsweisenden Laborparameters führt dazu, dass Biopsien bei Verwendung von Diagnoserichtlinien für EGPA immer noch ein entscheidender Parameter sind und erklärt die große Relevanz der Biopsien bei Anwendung des EMA-Algorithmus. Im Gegensatz dazu muss bei der GPA die viel seltenere, granulomatöse Entzündung eher durch die entsprechende Klinik oder einen positiven ANCA-Status ergänzt oder ersetzt werden (Maguchi et al. 2001).

Die renalen Biopsien spielen bei der Anwendung des Algorithmus weder bei der GPA noch bei der EGPA eine entscheidende Rolle. Bei zwei der 5 GPA-Patienten, welche ohne Biopsie falsch zugeordnet wurden, war eine Nierenbiopsie entscheidend, dies entspricht lediglich 1,8% der Patienten. Die pauci-immune Glomerulonephritis, welche typisch für eine Nierenbeteiligung bei AAV ist, ist im EMA-Algorithmus kein entscheidender Parameter für GPA. Es wird zwar eine „histology compatible with CHCC MPA“ gefordert (Watts et al. 2007), jedoch kann diese im nächsten Schritt durch einen positiven ANCA-Status ersetzt werden. Da 93,5 % (n=144) aller GPA-Patienten entweder c- oder p-ANCA positiv sind, spielen die Nierenbiopsien in der Anwendung des Algorithmus für die GPA-Patienten keine große Rolle. Auch für die Erfüllung der Einschlusskriterien war keine Nierenbiopsie relevant, die histologische Glomerulonephritis konnte hier ebenfalls durch verschiedene Surrogatparameter (ANCA-Status, Bildgebung) ersetzt werden. Bei den EGPA-Patienten ist eine Beteiligung der Nieren generell seltener, in der untersuchten Kohorte betrug sie beispielsweise 11,7% (n=11), so dass die Nierenbiopsien keinen relevanten Beitrag zur Diagnosefindung liefern und in dem Algorithmus nicht aufgenommen wurden. Lediglich eine Eosinophilie in der Niere wäre relevant für die Stellung der Diagnose EGPA. Auch zur Erfüllung der Einschlusskriterien war keine Nierenbiopsie relevant. Die pauci-immune nekrotisierende Glomerulonephritis ist für die Diagnosestellung EGPA im EMA-Algorithmus nicht von Bedeutung.

Bei den MPA-Patienten fordert der Algorithmus eine „histology compatible with small vessel vasculitis“ (Watts et al. 2007), was bei der Mehrzahl der Patienten durch eine Nierenbiopsie mit nekrotisierender Glomerulonephritis realisiert wurde. Bei Berücksichtigung der Biopsien wurden 77% der MPA-Patienten durch diesen Schritt als MPA klassifiziert. Ersetzt werden konnte dieser Schritt durch Surrogatparameter für eine renale Vaskulitis, plus einem positiven ANCA-Status. Alle MPA-Patienten der

Kohorte sind ANCA-positiv, aber 7 Patienten mit Glomerulonephritis in der Biopsie weisen nicht die notwendigen Surrogatparameter für eine renale Vaskulitis auf. Diese 7 Patienten, 14,6% der MPA-Patienten, werden demnach ohne Biopsie als unklassifizierbar eingestuft, während sie mit Biopsie im ersten Schritt als MPA klassifiziert worden wären. Es handelt sich dabei vermutlich um Patienten, bei denen Klinik noch nicht soweit vorgeschritten ist, dass sich die Schädigung der Niere in diesen deutlichen Surrogatparametern zeigt. Die Schädigung zeigt sich jedoch bereits in histopathologischen Veränderungen der Niere. Entsprechend ist bei MPA-Patienten eine Nierenbiopsie sinnvoll, um vor allem frühe Verläufe eindeutig als MPA zu klassifizieren. So kann frühzeitig eine potente Therapie begonnen werden. Diese frühzeitige Therapie verlängert signifikant die Lebenszeit der Patienten und verbessert das renale Outcome (Little und Pusey 2005). Bei (Poulton et al. 2013) wird beschrieben, dass extrarenale Manifestation der Vaskulitis, wie muskuloskelettale Symptome oder HNO-Beteiligung, oft eher zu einer Verzögerung der Diagnosestellung führen. Diese unspezifische Klinik des Patienten kann demnach von dem eigentlichen Fokus der Erkrankung ablenken. Bei entsprechender Klinik, wie ausgeprägter Allgemeinsymptomatik Haut- HNO- oder Lungenproblematik, sowie einem deutlich positivem ANCA-Status, erscheint deshalb eine frühzeitige Nierenbiopsie zur sicheren Diagnosestellung MPA sinnvoll. Dies ermöglicht einen Beginn der Therapie vor dem Entstehen irreversibler Organschäden. Gestützt wird diese Überlegung von der ermittelten Krankheitsdauer bis zur renalen Manifestation. Diese stellt den durchschnittlichen Zeitraum vom ersten klinischen Symptom bis zur renalen Biopsie dar. Dieser war bei der EGPA und GPA im Schnitt ungefähr 3 Monate, bei der MPA immer noch zwei Monate. Bei einigen MPA-Patienten liegen also vor Beginn der Nierenbeteiligung bereits andere, typische Symptome vor.

Ausblick auf die zukünftige Diagnostik und Therapie von ANCA-Vaskulitiden

In dieser Arbeit wurde die in der Klinik gebräuchliche Einteilung der ANCA Vaskulitiden in GPA, EGPA und MPA verwendet (Holl-Ulrich 2013). Die Diagnose dieser drei Erkrankungsgruppen basiert auf variablen Kombinationen verschiedener klinischer Symptome, dem ANCA-Status, sowie histologischen Befunden (van der Geest et al. 2017). In einer aktuellen Arbeit (van der Geest et al. 2017) wird diese traditionelle Aufteilung kritisch betrachtet. Während die EGPA aufgrund ihrer spezifischen klinischen Ausprägung und Pathologie, sowie der Assoziation mit Eosinophilen

weiterhin als eine eigene Erkrankungsgruppe definiert wird, wird die Aufteilung in GPA und MPA in Frage gestellt. Es werden bei dieser Einteilung verschiedene Probleme beschrieben. Zum einen ändert sich bei GPA/MPA-Patienten teilweise im Krankheitsverlauf die Diagnose, zum anderen werden bei verschiedenen Diagnosemethoden oft verschiedene Diagnosen gestellt. Diese Probleme zeigen sich auch in der Jenenser Vaskulitis-Kohorte. Viele Patienten mussten bei nicht eindeutiger Diagnosestellung ausgeschlossen werden, oder mussten bei einer Diagnoseänderung im Verlauf erneut überprüft werden. Weiterhin wird dargestellt, dass Patienten, Empfehlungen gemäß, nach der Schwere der Erkrankung und der jeweiligen Organbeteiligung behandelt werden, und nicht nach der Einteilung in GPA oder MPA (van der Geest et al. 2017). Deshalb wird seit kurzem eine neue Einteilung anhand der vorhandenen ANCA Antigene PR3 und MPO vorgeschlagen. Verschiedene Autoren haben bereits eine starke Assoziation zwischen GPA und PR3 sowie MPA und MPO beschrieben (Lyons et al. 2012, Sada et al. 2014, Hilhorst et al. 2015). Diese wurde auch in der Jenenser Kohorte festgestellt, wobei GPA bzw. MPA-Patienten jeweils zu 85,7% bzw. 17,2% PR3-ANCA und zu 7,9% bzw. 82,8% MPO-ANCA aufwiesen ($p < 0,001$). Bei Patienten mit PR3-ANCA sind mehr Organsysteme betroffen, es entstehen eher nekrotisierende Granulome und der Respirationstrakt ist häufiger involviert. Dies entspricht dem klinischen Bild der GPA. Dahingegen haben Patienten mit MPO-ANCA häufiger eine ausgeprägte Nierenbeteiligung mit glomerulärer Sklerose, sowie eine Lungenfibrose (van der Geest et al. 2017), was wiederum typisch für eine MPA ist. Diese Abhängigkeit der klinischen Symptomatik von den ANCA-Zielantigenen spricht dafür, dass durch die Gruppierung nach Antigenen homogenere Gruppen entstehen, als durch die Gruppierung in GPA/MPA. Eine Gruppierung anhand nachweisbarer Antigene ist damit weniger subjektiv als die Einteilung in GPA/MPA anhand verschiedener Diagnosemethoden (Hilhorst et al. 2015). Vor allem für die Durchführung einheitlicher klinischer Studien ist eine dem aktuellen Wissenstand angepasste Klassifikation der AAV entscheidend. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Patientengruppen zu garantieren, müssen einheitliche Klassifikationskriterien angewendet werden. Dafür werden bis heute vor allem die ACR-Kriterien von 1990 verwendet. Es ist jedoch mit den heutigen Standards nicht mehr vereinbar, dass der ANCA-Status in die ACR-Kriterien von 1990 nicht mit einfließt (Craven et al. 2013). Vor allem für kommende Therapiemodelle ist eine Einteilung anhand der ANCA-Zielantigene sinnvoll. Bei den neuen, vielversprechenden targeted

Treatments (van der Geest et al. 2017), also zielgerichteten Therapien der AAV, ist eine genaue Kenntnis der Immunpathologie entscheidend. Dies wird bereits in den neuen Kriterien der DCVAS Gruppe für GPA und MPA realisiert. Hier ist das wichtigste Kriterium für GPA bzw. MPA der positive c-ANCA bzw. p-ANCA Status. Unter Berücksichtigung dieser wichtigen Rolle, welche die Immunpathologie bereits jetzt in der Therapie der AAV spielt, erscheint eine Umstellung der Diagnostik und Klassifikation hin zu immunpathologischen Kriterien sinnvoll. Nicht zuletzt deshalb, um in klinischen Studien zukünftig einfach die klinischen, genetischen und prognostischen Unterschiede zwischen den zwei häufigsten Autoantigenen der AAV herausarbeiten zu können.

ANCAs und deren Zielantigene haben also perspektivisch einen sehr großen Einfluss auf die Diagnosestellung und Therapie bei Patienten mit AAV und können frühere Diagnostik überflüssig machen. Bei (Seeliger et al. 2017) wird unter anderem beschrieben, dass die Sensitivität der ACR-Kriterien für GPA und EGPA steigt, wenn statt einer positiven Biopsie der positive ANCA-Status als Kriterium benutzt wurde. Auch in den neuen vorläufigen DCAVS Kriterien spielt der ANCA-Status als Positiv- und Minuskriterium eine wichtige Rolle (DCVAS-Investigators 2017). Diese Gewichtung wird von den Ergebnissen der Jenenser Vaskulitis-Kohorte unterstützt. Der diagnostische Zusatzgewinn durch Biopsien war bei Patienten mit klinischer Diagnose MPA und GPA gering. Hier wurde in den meisten Fällen die Erkrankung alleine durch den ANCA-Status und das klinische Bild ausreichend bestätigt. Im Gegensatz dazu war bei ANCA-negativen Patienten mit klinischer Diagnose EGPA eine Biopsie deutlich öfter von diagnostischer Relevanz. Für EGPA-Patienten erscheint es deshalb sinnvoll, in neueren Diagnosemethoden dem ANCA-Status und der Biopsie den gleichen Stellenwert einzuräumen. Bei den GPA-Patienten jedoch erscheint der große Stellenwert der Biopsie in der Diagnostik überholt und kann durch neuere risikoärmere Methoden, wie die Bestimmung des ANCA-Status, ergänzt werden.

Stärken der Arbeit

Da die ANCA-Vaskulitiden zu den seltenen Erkrankungen gehören (Watts et al. 2015) ist es problematisch entsprechend große Patientenkohorten für klinische und experimentelle Studien zu gewinnen. Im Bereich der histologischen Diagnostik, vor allem der extrarenalen Diagnostik, gibt es wenig große Studien. Im

Universitätsklinikum Jena wurden über einen großen Zeitraum (1990-2017) kontinuierlich die Daten von Patienten mit ANCA Vaskulitis gesammelt, so dass für diese Arbeit eine entsprechende große Anzahl an Daten zu Patienten mit gesicherter Vaskulitis vorlagen. Alle Patienten weisen eine histologische Diagnostik auf. Die Laborwerte, Therapie und Krankheitsaktivität dieser Patienten sind, vor allem zum Erstdiagnosezeitpunkt, gut dokumentiert. Diese umfangreiche Anzahl an Patienten- und Biopsie-Daten erlaubte die Gruppierung und statistische Auswertung der Kohorte. Somit können hier anhand der großen Fallzahlen und den umfangreichen Daten verschiedene Hypothese bezüglich der Bedeutung der histologischen Diagnostik untersucht werden.

Limitationen der Arbeit

Die retrospektive Auswertung klinischer Daten ist aufgrund der nicht nach standardisierten Kriterien erhobenen Befunde limitiert. Die klinischen Daten konnten nicht direkt vom Patienten oder Untersucher erhoben werden, sondern mussten aus Arztbriefen und Konsilien übernommen werden. Dies birgt einerseits die Gefahr, dass wichtige Informationen nicht erfasst wurden, sowie auch die Gefahr der Überinterpretation von weniger wichtigen Befunden. Nicht vorliegende Befunde müssen als Normalbefund angenommen werden. Weiterhin wurden die Patienten von verschiedenen Ärzten und Abteilungen behandelt, was die Einheitlichkeit der erhobenen Daten schwächt. Das hat weiterhin Einfluss auf die Erhebung der klinischen Scores zum Beispiel des BVAS, sowie auf die Anwendung der ACR-Kriterien und des EMA-Algorithmus. Auch konnten aus den vorhandenen Daten nicht der genaue Tag des Beginns der Therapie mit Immunsuppressiva ermittelt werden. Deshalb muss der Monat des Therapiebeginns als Marker für die Einteilung in behandelt/unbehandelt gewählt werden. Es ist möglich das ein Patient bereits bis zu 4 Wochen immunsuppressive Therapie erhalten hat, jedoch noch als unbehandelt gilt. Deshalb muss man den Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf einen diagnostisch relevanten Biopsiefund bei der Jenenser Vaskulitis-Kohorte kritisch sehen. Dieser ist möglicherweise größer als dargestellt. Patienten welche als unbehandelt galten, waren möglicherweise bereits unter immunsuppressiver Therapie, was die Aussagekraft der Biopsie verfälschen und abschwächen kann.

Weitere Probleme ergeben sich bei der Analyse der histopathologischen Biopsiefunde. Durch die Auswertung der Biopsien in unterschiedlichen Pathologien

und in unterschiedlichen Zentren ist auch hier die Einheitlichkeit der Daten gefährdet. Außerdem wurden zur Beurteilung der Relevanz der Biopsien nicht die Histologie der Biopsien neu untersucht, sondern die bereits ausgewerteten pathologischen Stellungnahmen verwendet. Dies stellt jedoch nicht unbedingt einen Schwachpunkt der Analyse dar, da die Untersuchung aus Sicht eines Rheumatologen und nicht eines Pathologen erfolgt ist. Es sollte in dieser Arbeit dargestellt werden, inwieweit Biopsien im klinischen Alltag bei der Diagnosefindung hilfreich sind. Im klinischen Alltag hat jedoch der behandelnde Arzt ebenfalls nur den pathologischen Biopsiebefund zur Verfügung und muss aus diesem selbständig seine Schlüsse ziehen. Unter diesem Aspekt war es für diese Fragestellung wichtig, nur die Befunde auszuwerten und nicht die Histologie neu zu interpretieren. Weiterhin besteht die Problematik, dass bei 21% der Biopsien nicht der vollständige Originalbefund vorlag, sondern nur die Befundzusammenfassung des Pathologen. So besteht die Gefahr, dass relevante Informationen zur Pathologie der Biopsie verloren gehen. In einer Befundzusammenfassung könnten für diese Arbeit wichtige Merkmale wie mehrkernige Riesenzellen oder Nekrosezonen unerwähnt bleiben. Somit ist es nicht ausgeschlossen, dass die Biopsien mancher Patienten falsch eingestuft wurden und eine andere diagnostische Relevanz besitzen, als angegeben. Dies hat vor allem Einfluss auf die Einteilung der Biopsien nach Maguchi. Es kann aber in Ausnahmefällen auch die Anwendung der ACR-Kriterien und des EMA-Algorithmus beeinflussen, wenn beispielsweise Granulome oder Gewebseosinophilie nicht in der Befundzusammenfassung erwähnt werden.

Für Einteilung der EGPA-Biopsien wurde eine modifizierte Form der Einteilung nach Maguchi (Maguchi et al. 2001) verwendet. Diese Vorgehensweise wurden noch nicht von anderen Autoren validiert. Entsprechend kritisch muss man die Aussagekraft dieser Einteilung ansehen. Jedoch wurden die pathologischen Merkmale in Übereinstimmung mit den aktuellen histopathologischen Klassifikationen für EGPA gewählt (Jennette 2013).

Eine weitere Problematik besteht unter anderem in dem langen Zeitraum, in welchem die Befunde erhoben wurden. Klinische und diagnostische Methoden haben sich in den letzten 30 Jahren signifikant verändert, ebenso wie sich die Therapiemöglichkeiten drastisch verbessert haben. Da es jedoch in dieser Untersuchung nur die Klinik und Paraklinik von Patienten zum Erstdiagnosezeitpunkt verwendet werden, können zum

Zweck dieser Untersuchungen die Daten von Patienten der letzten 30 Jahre zusammengefasst werden. Zusätzlich wurden die verwendeten klinischen Scores, sowie die verschiedenen Kriterien, für jeden Patienten anhand seiner Klinik neu berechnet und nicht aus den verschiedenen Patientenbriefen übernommen. Dies garantiert eine gewisse Einheitlichkeit, zum Beispiel in der Darstellung der Krankheitsaktivität durch den BVAS, bei welchem für alle Patienten die neueste Version 3 verwendet wurde.

8 Schlussfolgerung

Es wurde die diagnostische Relevanz von renalen und extrarenalen Biopsien bei der Diagnosestellung Vaskulitis und bei der Klassifikation als GPA/EGPA/MPA, sowie bei der klinischen Einordnung als GPA/EGPA/MPA nach EMA-Algorithmus untersucht. Weiterhin wurde die diagnostische Relevanz von Biopsien der verschiedenen Organsysteme verglichen und prädiktive Faktoren für das Gewinnen einer diagnostisch relevanten Biopsie identifiziert.

Bei Einteilung der extrarenalen Biopsien von GPA-Patienten nach (Maguchi et al. 2001) hatten 14% der Patienten eine für die Erkrankung typische, 18% eine kompatible und 68% eine untypische Biopsie. Bei Anwendung einer für EGPA modifizierten Einteilung nach (Maguchi et al. 2001) hatten 9% der Patienten eine typische, 24% eine kompatible und 67% eine untypische extrarenale Biopsie.

Bei Einteilung der renalen Biopsien orientiert an (Berden et al. 2010, Holl-Ulrich 2010) hatten 14% der GPA-Patienten eine typische, 58% eine kompatible und 28% eine untypische Biopsie. Bei den EGPA-Patienten hatten 28%/28%/44% eine typische/kompatible/untypische renale Biopsie. Bei den MPA-Patienten hatten 12%/66%/22% eine typische/kompatible/untypische renale Biopsie.

Zur Diagnosestellung einer Vaskulitis nach den EULAR-Empfehlungen (Hellmich et al. 2007) waren extrarenale Biopsien bei GPA/ EGPA/ MPA in 2%/8%/0% notwendig.

Zur Erfüllung der ACR-Kriterien von 1990 (Masi et al. 1990, Leavitt et al. 1990) waren extrarenale Biopsien bei GPA/EGPA in 6,0%/32,3% notwendig. Renale Biopsien waren bei GPA/EGPA in 0,6%/3,2% notwendig.

Zur Erfüllung der DCAVS-Kriterien von 2017 (DCVAS-Investigators 2017) waren extrarenale Biopsien notwendig in 2%/19%/0% bei GPA/EGPA/MPA. Renale Biopsien waren notwendig in 0%/2%/0% bei GPA/EGPA/MPA.

Eine Diagnoseänderung im EMA-Algorithmus (Watts et al. 2007) bei Vernachlässigung der extrarenalen Biopsien ergab sich in 2,8%/21,9%/0% bei GPA/EGPA/MPA. Bei Vernachlässigung der renalen Biopsien ergab sich eine Diagnoseänderung in 1,9%/6,2%/14,7% bei GPA/EGPA/MPA.

Insgesamt waren extrarenale Biopsien vor allem in der EPGA-Kohorte diagnostisch relevant. In der GPA- und MPA-Kohorte waren nur wenige extrarenale Biopsien diagnostisch relevant. Renale Biopsien waren vor allem in der MPA-Kohorte relevant.

Diagnostisch relevante Biopsien stammten bei der GPA vor allem aus dem HNO-Trakt, bei der EPGA aus der Lunge und der Haut und bei der MPA aus der Niere.

In der Jenenser Vaskulitis-Kohorte wurden folgende klinische Faktoren identifiziert, welche eine diagnostisch relevante Biopsie wahrscheinlicher machen: positiver ANCA-Status (bei GPA/EGPA), Entnahme vor Therapiebeginn, kurze Symptombdauer (EGPA), erhöhte Leukozyten (EGPA) hoher BVAS-Subscore des biopsierten Organs, erfüllte ACR-Kriterien.

Hauptschlussfolgerung: Bei Patienten mit ANCA-Nachweis ist die Biopsie zur Diagnostik einer Vaskulitis und zur Klassifikation der spezifischen Erkrankung von geringerer Bedeutung als bei Patienten ohne ANCA-Nachweis. Das betrifft vor allem Patienten mit der Diagnose einer EGPA. Die Bestätigung der Diagnose kann somit in den meisten Fällen alleine durch das klinische Bild und den positiven ANCA-Status erfolgen. Diese Schlussfolgerung bezieht sich ausschließlich auf die extrarenalen Biopsien.

Bei Nierenbeteiligung bis hin zu Nierenversagen sind Nierenbiopsien jedoch unverzichtbar zur Einschätzung der Prognose. Der prognostische Stellenwert renaler Biopsien war nicht Gegenstand dieser Arbeit.

9 Literaturverzeichnis

- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, Neumann I, Noel LH, Pusey CD, Waldherr R, Bruijn JA, Bajema IM. 2010. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 21 (10):1628-1636.
- Craven A, Robson J, Ponte C, Grayson PC, Suppiah R, Judge A, Watts R, Merkel PA, Luqmani RA. 2013. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol*, 17 (5):619-621.
- DCVAS-Investigators. 2017. draft classification criteria for AAV ACR meeting abstract 2017
- Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. 1990. Interpretation of Head and Neck Biopsies in Wegener's Granulomatosis: A Pathologic Study of 126 Biopsies in 70 Patients. *The American Journal of Surgical Pathology*, 14 (6):555-564.
- Fujita E, Nagahama K, Shimizu A, Aoki M, Higo S, Yasuda F, Mii A, Fukui M, Kaneko T, Tsuruoka S. 2015. Glomerular capillary and endothelial cell injury is associated with the formation of necrotizing and crescentic lesions in crescentic glomerulonephritis. *J Nippon Med Sch*, 82 (1):27-35.
- Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, Dalhoff K, Dunogue B, Gross W, Holle J, Humbert M, Jayne D, Jennette JC, Lazor R, Mahr A, Merkel PA, Mouthon L, Sinico RA, Specks U, Vaglio A, Wechsler ME, Cordier JF, Guillevin L. 2015. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*, 26 (7):545-553.
- Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. 2011. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*, 90 (1):19-27.
- Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel PA, Raspe H, Scott DG, Witter J, Yazici H, Luqmani RA. 2007. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 66 (5):605-617.
- Hilhorst M, van Paassen P, Tervaert JWC. 2015. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 26 (10):2314-2327.
- Holl-Ulrich K. 2010. [Histopathology of systemic vasculitis]. *Pathologe*, 31 (1):67-76.
- Holl-Ulrich K. 2013. [Vasculitis. New nomenclature of the Chapel Hill consensus conference 2012]. *Pathologe*, 34 (6):569-579; quiz 580-561.
- Holle JU. 2015. ANCA-assoziierte Vaskulitiden: Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Morbus Wegener) und mikroskopische Polyangiitis. In: Lehnert H, Hrsg. SpringerReference Innere Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1-8.
- Howard T, Ahmad K, Swanson JA, Misra S. 2014. Polyarteritis nodosa. *Tech Vasc Interv Radiol*, 17 (4):247-251.
- Jennette JC. 2013. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and rheumatism*, 65 (1):1-11.
- Jerrentrup A, Müller T, Mariss J, Dylla S. 2017. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom). *Der Internist*.
- Kerstein A, Holl-Ulrich K, Muller A, Riemekasten G, Lamprecht P. 2017. [Granulomatosis with polyangiitis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 142 (1):24-31.
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW, Jr., et al. 1990. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 33 (8):1101-1107.
- Little MA, Pusey CD. 2005. Glomerulonephritis due to antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: an update on approaches to management. *Nephrology (Carlton)*, 10 (4):368-376.
- Liu LJ, Chen M, Yu F, Zhao MH, Wang HY. 2008. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 47 (5):708-712.
- Luqmani RAH, C. Brown, D. 2005. A Practical Guide to Using BVAS 2003

- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DRW, Baslund B, Brenchley P, Bruchfeld A, Chaudhry AN, Cohen Tervaert JW, Deloukas P, Feighery C, Gross WL, Guillevin L, Gunnarsson I, Harper L, Hrušková Z, Little MA, Martorana D, Neumann T, Ohlsson S, Padmanabhan S, Pusey CD, Salama AD, Sanders J-SF, Savage CO, Segelmark M, Stegeman CA, Tesař V, Vaglio A, Wieczorek S, Wilde B, Zwerina J, Rees AJ, Clayton DG, Smith KGC. 2012. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 367 (3):214-223.
- Maguchi S, Fukuda S, Takizawa M. 2001. Histological findings in biopsies from patients with cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA)-positive Wegener's granulomatosis. *Auris Nasus Larynx*, 28 Suppl:S53-58.
- Mahr A, Moosig F, Neumann T, Szczeklik W, Taille C, Vaglio A, Zwerina J. 2014. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol*, 26 (1):16-23.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. 1990. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*, 33 (8):1094-1100.
- Merkel PA, Cuthbertson DD, Hellmich B, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Krischer JP, Luqmani R, Mahr AD, Matteson EL, Specks U, Stone JH, Vasculitis Clinical Research C. 2009. Comparison of disease activity measures for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 68 (1):103-106.
- Moosig F. 2014. ANCA-assoziierte Vaskulitiden: Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss-Syndrom). In: Lehnert H, Hrsg. SpringerReference Innere Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1-7.
- Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones R, Lanyon P, Muir A, Scott D, Young L, Luqmani RA. 2009. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*, 68 (12):1827-1832.
- Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, Reinhardt D, Wolf G, Hein G, Mall G, Schett G, Zwerina J. 2009. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)*, 88 (4):236-243.
- Pagnoux C. 2016. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*, 3 (3):122-133.
- Parent M-E, Larue S, Ellezam B. 2014. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) presenting as diffuse myositis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 15:388.
- Pessoa Santos YA, Antunes Silva BR, Zanconato Barros Assis Lira PN, Vaz LCA, Mafort TT, Bruno LP, Lopes AJ. 2017. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Churg-Strauss syndrome) as a differential diagnosis of hypereosinophilic syndromes. *Respiratory Medicine Case Reports*.
- Poulton CJ, Nachman PH, Hu Y, McGregor JG, Jennette JC, Falk RJ, Hogan SL. 2013. Pathways to renal biopsy and diagnosis among patients with ANCA small-vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*, 31 (1 Suppl 75):S32-37.
- Sada K-e, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H. 2014. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Research & Therapy*, 16 (2):R101-R101.
- Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, Reuter M, Gross W. 1997. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *European Respiratory Journal*, 10 (12):2738-2743.
- Seeliger B, Sznajd J, Robson JC, Judge A, Craven A, Grayson PC, Suppiah RS, Watts RA, Merkel PA, Luqmani RA. 2017. Are the 1990 American College of Rheumatology vasculitis classification criteria still valid? *Rheumatology*, 56 (7):1154-1161.
- Smith ML. 2017. Pathology of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Pulmonary and Renal Disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141 (2):223-231.

- Suwanchote S, Rachayon M, Rodsaward P, Wongpiyabovorn J, Deekajorndech T, Wright HL, Edwards SW, Beresford MW, Rerknimitr P, Chiewchengchol D. 2018. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance. *Clinical Rheumatology*, 37 (4):875-884.
- Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. 1991. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol*, 15 (4):315-333.
- Vaglio A, Moosig F, Zwerina J. 2012. Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment. *Curr Opin Rheumatol*, 24 (1):24-30.
- Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. 2013. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*, 68 (3):261-273.
- van der Geest KSM, Brouwer E, Sanders J-S, Sandovici M, Bos NA, Boots AMH, Abdulahad WH, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Heeringa P, Rutgers A. 2017. Towards precision medicine in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology:kex367-kex367*.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. 2007. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*, 66 (2):222-227.
- Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suarez LF. 2015. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*, 30 Suppl 1:i14-22.
- Wechsler M, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford C, Merkel P, Moosig F, Specks U, Cid M, Luqmani R, Brown J, Mallett S, Philipson R, Yancey S, Steinfeld J, Weller P, Gleich G. 2017. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*, 376 (20):1921-1932.
- Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. 2016. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Dis (Basel)*, 1 (4):205-215.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalcindag N, Jayne DR, Mukhtyar C. 2016. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 75 (9):1583-1594.

10 Anhang

10.1 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

PD. Dr. Thomas Neumann, Johanna Eifert, Beratung durch das Institut für medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater

PD. Dr. Thomas Neumann,

meiner Promotionskollegin

Johanna Eifert,

der Studienkoordinatorin und den studentischen Hilfskräften der rheumatologischen
Ambulanz des Universitätsklinikums Jena

Stefanie Quickert und Janet Nörenberg

Meinen Eltern,

meinen Schwestern

und Martin.